



**Università
degli Studi
di Ferrara**

**DOTTORATO DI RICERCA IN
"MEDICINA MOLECOLARE E FARMACOLOGIA"**

CICLO XXXII

COORDINATORE Prof. Di Virgilio Francesco

*Copertura vaccinale per influenza in cinque stagioni vaccinali consecutive in
soggetti con condizioni di rischio: adesione nei pazienti con patologie
cardiovascolari croniche e ruolo degli indici di deprivazione negli
ultrasessantacinquenni*

Settore Scientifico Disciplinare MED/42

Dottoranda

Dott.ssa Lupi Silvia

Tutore

Prof. Campo Gianluca

Anni 2016/2019

PARTE INTRODUTTIVA

INTRODUZIONE	3
L'INFLUENZA	5
Eziologia	5
Caratteristiche dell'agente infettivo	8
Trasmissione	9
Patogenesi	9
Epidemiologia	11
Sintomatologia	12
Diagnosi	13
Terapia	14
Prevenzione	14
Raccomandazioni per la vaccinazione	17
Coperture vaccinali	19
LA VACCINAZIONE NEI SOGGETTI CON PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI CRONICHE	22
LA DEPRIVAZIONE	26
GLI INDICI DI DEPRIVAZIONE	27
INDICI DI DEPRIVAZIONE ED OUTCOMES SANITARI	29
Il progetto Ministero della Salute – CCM	31
<i>PARTE SPERIMENTALE</i>	
SCOPO DELLO STUDIO	34
MATERIALI E METODI	35
Popolazione in studio	35
Soggetti con patologie cardiovascolari croniche	35
Dati di copertura vaccinale	37
Dati di mortalità	38
Costruzione dell'indice di deprivazione	38
Validazione dell'indice di deprivazione	40
Analisi statistica	41
RISULTATI	42
Copertura vaccinale per influenza nella popolazione residente nel territorio dell'AUSL di Ferrara (stagioni dal 2010/2011 al 2014/2015)	42
Copertura vaccinale negli ultrasessantacinquenni e deprivazione	50
Copertura vaccinale per influenza nei pazienti con patologie cardiovascolari residenti nel territorio dell'AUSL di Ferrara (anni 2010-2014)	59
DISCUSSIONE	79
CONCLUSIONI	86
BIBLIOGRAFIA	89

PARTE INTRODUTTIVA

INTRODUZIONE

Ogni anno l'influenza stagionale colpisce circa il 5-15% della popolazione mondiale, causando dai 3 ai 5 milioni di casi gravi e circa 650.000 decessi (1). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'influenza stagionale come una patologia a cadenza annuale con diversi livelli di gravità che, a volte, può portare all'ospedalizzazione e al decesso (1). Alcuni soggetti fragili, come gli anziani, sono considerati a maggior rischio di andare incontro a complicanze, al ricovero e a morte, se colpiti dall'infezione (2-4).

La vaccinazione annuale di routine rappresenta il mezzo più efficace di prevenire la malattia, ridurre le complicanze associate e, conseguentemente, l'impatto dell'epidemia, pertanto, è fortemente raccomandata dalle autorità sanitarie a livello mondiale (1, 5-6). L'Italia si è dotata di un programma nazionale di vaccinazione per l'influenza che identifica specifiche categorie, come i soggetti con determinate patologie croniche, le donne in gravidanza, gli operatori sanitari e gli individui dai sessantacinque anni di età, che possono beneficiare della vaccinazione gratuita (7).

Nonostante questa opportunità, i tassi di copertura per la vaccinazione antinfluenzale in Italia si collocano a notevole distanza dall'obiettivo ottimale del 95% di copertura nelle categorie a rischio, anzi i risultati non raggiungono nemmeno la soglia minima raccomandata del 75% (8).

A partire dalla stagione influenzale 2009/2010, è stato addirittura osservato un trend in diminuzione delle coperture negli anziani: il tasso di copertura nazionale medio 65,6% della stagione 2009/2010 è sceso al 49% nella stagione 2014/2015. Un andamento di leggera crescita è stato registrato nelle stagioni successive raggiungendo una copertura media del 52,6% e del 52,7% rispettivamente nelle stagioni 2016/2017 e 2017/2018 (5, 8).

Gli insoddisfacenti tassi di copertura vaccinale comportano un aumento degli accessi al Dipartimento di Emergenza e dei ricoveri dovuti a complicanze che insorgono negli anziani durante il picco epidemico, causando ripercussioni organizzative e un incremento dei costi sanitari dell'infezione influenzale (5-6).

Tra i soggetti con patologie croniche che potrebbero beneficiare maggiormente della vaccinazione antinfluenzale rientrano i pazienti con malattie croniche cardiovascolari. Complicanze e decessi correlati all'influenza sono decisamente più frequenti nei pazienti affetti da patologie croniche dell'apparato cardiovascolare rispetto ai pazienti affetti da altre condizioni morbose croniche, poiché l'influenza, oltre che determinare complicanze proprie dell'infezione quali polmonite virale, polmonite batterica secondaria o co-infezioni

con altri virus o batteri, è anche in grado di determinare un'esacerbazione della patologia cardiovascolare pre-esistente. L'eccesso di mortalità secondario all'influenza è stato stimato in diversi studi ecologici ed in diversi Paesi confrontando il numero di morti nei periodi di circolazione e di assenza del virus: la percentuale di questo eccesso attribuibile alle cause cardiovascolari varia dal 18% negli Stati Uniti al 66% in Olanda (9-11).

Alcuni interventi, come campagne informative "su misura" ricorrendo a strategie comunicative innovative e ad operatori sanitari appositamente formati, possono contribuire a migliorare i tassi di copertura tra gli anziani. Il passaggio cruciale per implementare strategie comunicative efficaci richiede di prendere in considerazione i bisogni della popolazione anziana, così come il coinvolgimento delle loro associazioni in attività che ne aumentino la sensibilizzazione. Inoltre il rafforzamento del ruolo del Medico di Medicina Generale nella promozione della vaccinazione antinfluenzale appare fondamentale.

È nota la capacità dei determinanti socioeconomici di influenzare il bisogno di salute e, di conseguenza, il fabbisogno di assistenza. Conoscere l'intensità e la regolarità di questo effetto è importante per informare correttamente i responsabili delle politiche di allocazione delle risorse (per prendere atto delle differenze) e di quelle di prevenzione (per contrastare le differenze evitabili). Per misurare queste differenze sono stati messi a punto degli indici sintetici, cosiddetti di deprivazione, la cui misura ed interpretazione possono essere di sostegno nel difficile compito di informare i decisori sulle implicazioni di queste conoscenze sugli outcomes sanitari.

Diversi studi internazionali hanno dimostrato che le condizioni socioeconomiche e la deprivazione sono in grado di giocare un ruolo importante nella mancata aderenza alla vaccinazione antinfluenzale (12-15). Le ricerche che hanno valutato il ruolo dello stato socioeconomico (Socio-Economic Status, SES) hanno evidenziato una correlazione tra la deprivazione e le basse coperture vaccinali nei gruppi di soggetti considerati a rischio di sviluppare le complicanze della malattia, come gli anziani. Lo stato socioeconomico è, infatti, riconosciuto come uno dei maggiori determinanti di salute in grado di influenzare la capacità di un individuo di aderire completamente alle misure preventive e alle prescrizioni terapeutiche, assumendo ulteriore rilevanza in relazione all'età e alla mancata vaccinazione antinfluenzale (13).

La comprensione delle ragioni della non adesione all'offerta vaccinale antinfluenzale gratuita è pertanto un passo fondamentale per la realizzazione di efficaci interventi di promozione della vaccinazione.

L'INFLUENZA

L'influenza è una malattia infettiva respiratoria acuta ad eziologia virale nota sin dall'antichità. Il termine "influenza" fu coniato a metà del XVIII secolo e deriva dalla definizione di "influenza del freddo", allora utilizzata per descrivere l'insieme delle forme febbrili coinvolgenti le vie aeree superiori che comparivano più spesso durante la stagione invernale. Il primo isolamento del virus influenzale in quanto tale, cui fu attribuito il nome di virus influenzale A, risale solamente al 1933, mentre i virus influenzali B e C furono isolati successivamente negli anni Quaranta. Il virus influenzale A è l'agente eziologico dell'influenza epidemica. Il virus influenzale B causa forme sporadiche e più limitate di epidemie. Il virus C provoca infezioni inapparenti o sindromi respiratorie minori tra i bambini.

Eziologia

Il virus dell'influenza fa parte della famiglia *Orthomyxoviridae*. I tre distinti generi (A, B e C) si identificano sulla base delle caratteristiche antigeniche delle nucleoproteine (NP) e della proteina di matrice (M). Il genoma è costituito da acido desossiribonucleico (RNA) codificante per otto proteine, di cui quattro strutturali e quattro non strutturali, come riportato in Tabella 1 (16).

4 segmenti adibiti alla sintesi delle proteine strutturali	H (emoagglutinina)
	N (neuraminidasi)
	NP (nucleoproteina)
	M (proteina della matrice)
4 segmenti adibiti alla sintesi delle proteine funzionali per la trascrizione e la sintesi dell'RNA virale	PB1 (proteina di base 1 della polimerasi)
	PB2 (proteina di base 2 della polimerasi)
	PA (proteina acida della polimerasi)
	NS (proteina non strutturale, antagonista dell'interferone)

Tabella 1. Genoma del virus dell'influenza A.

Tutti i virus influenzali, dotati di pericapside e nucleocapside, hanno simmetria elicoidale, forma sferica, diametro di 80-120 nm. Il nucleocapside è contenuto in un involucro

pericapsidico, la cui componente lipidica origina dalla membrana della cellula infettata durante il processo di maturazione del virione. L'involucro è ricoperto all'interno dalle proteine M1 e M2 che sono interessate nella stabilizzazione del rivestimento lipidico e nell'assemblaggio del virus. Verso l'esterno si proiettano proteine glicosilate virus-specifiche che formano due distinti peplomeri (Figura 1). Il primo, di forma bastoncennale, è un trimero di polipeptidi, ciascuno del peso di 75-80 kDa e corrisponde all'emoagglutinina (H). Questa proteina consente ai virus di aderire alle cellule epiteliali delle vie respiratorie e di penetrare al loro interno durante la fase iniziale dell'infezione. In seguito alla fissazione dell'emoagglutinina ai recettori mucoproteici cellulari, si ha la fusione della membrana virale con quella della cellula ospite. L'altra proteina, a forma allungata all'estremità terminale, è un tetramero di polipeptidi di 58kDa, si trova in minor concentrazione rispetto a H sulla membrana esterna del virus e corrisponde all'attività della neuraminidasi (N) (17). Il suo ruolo consisterebbe nella rimozione dell'acido neuraminico dalle mucine presenti nelle vie respiratorie, eliminando così un importante fattore di interferenza con l'adesione del virus alla superficie delle cellule epiteliali. Secondo altre ipotesi, interverrebbe nella liberazione dei virioni maturi dalla cellula infettata. Il nucleocapside è costituito dalla nucleoproteina (NP) e dal genoma a RNA.

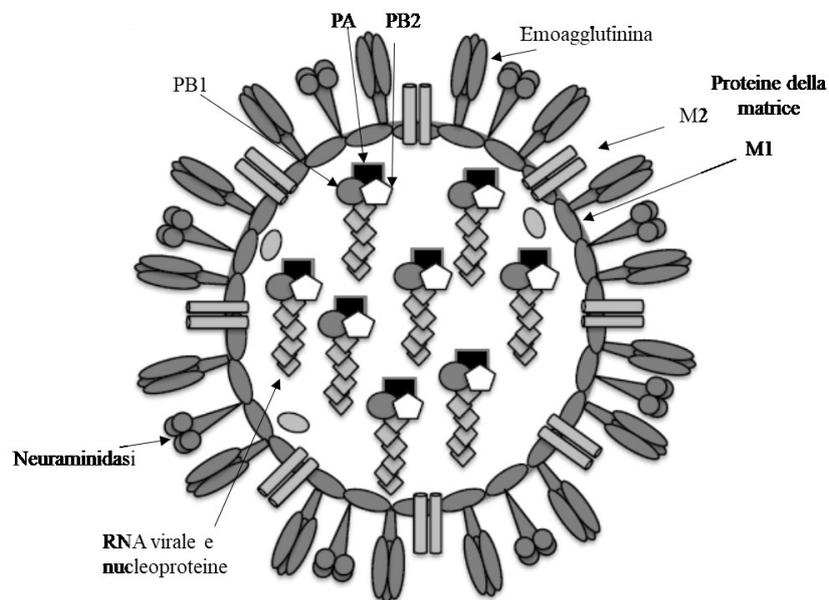


Figura 1. Rappresentazione schematica del virus dell'influenza, modificato da Blanco-Lobo et al., 2019 (17).

Sono presenti tre polimerasi (PB1, PB2 e PA) che svolgono un ruolo nel processo di trascrizione e sintesi dell'RNA virale e due proteine non strutturali (NS1 e NS2). La frammentazione del genoma in 8 segmenti favorisce i fenomeni di riassortimento.

Nei virus influenzali sono riconoscibili tre antigeni: la nucleoproteina o antigene S, genere-specifica, stabile, identica in tutti i ceppi dello stesso genere ma differente per i virus A, B e C; l'emoagglutinina o antigene H e la neuraminidasi o antigene N che sono sottotipo-specifiche.

Il virus A si suddivide in sottotipi sulla base di differenze sierologiche e genetiche: sono stati riscontrati 16 sottotipi di emoagglutinina (da H1 a H16), diffusi sia nell'uomo che in animali, e 9 sottotipi di neuraminidasi (da N1 a N9). Nell'uomo, i virus A sono quelli caratterizzati solamente da tre tipi di emoagglutinina (H1, H2 e H3) e da due tipi di neuraminidasi (N1 e N2). I tre tipi di H e i due tipi di N possono combinarsi in modo diverso fra loro dando origine a differenti sottotipi. I sottotipi di influenza A si suddividono ulteriormente in gruppi per mutazioni puntiformi dell'epitopo e quindi sulla base di differenze antigeniche. Ogni sottotipo del virus A viene indicato a seconda della caratterizzazione di H e di N. Per ogni ceppo dello stesso sottotipo vengono indicati sede ed anno di isolamento: per esempio il ceppo "influenza A/Moscow/21/99(H3N2)" indica un virus influenzale del tipo A, del sottotipo H3N2, isolato a Mosca, 21° ceppo nel 1999.

I virus circolanti dell'influenza B appartengono a due distinte linee genetiche (Yamagata e Vittoria) ma non sono suddivisi in sottotipi. I virus dell'influenza B presentano *drift* antigenici meno frequentemente e meno rapidamente dei virus dell'influenza A ed hanno come unico serbatoio l'uomo. Essi hanno lo stesso tipo di denominazione (ad esempio, B/Yamagata/88): per questi virus non vengono indicati gli antigeni N e H perché non hanno la denominazione di sottotipo.

I tipi più comuni, responsabili delle più recenti pandemie, sono H1N1, H2N2, H3N2 e i virus dell'influenza B di ambedue le linee genetiche (18).

L'immunità verso gli antigeni di superficie, in particolar modo verso l'emoagglutinina, riduce la facilità dell'infezione. Tuttavia un anticorpo diretto verso un tipo o sottotipo antigenico di virus influenzale può non proteggere da un'infezione dovuta a una variante antigenica dello stesso tipo o sottotipo. La frequente emergenza di varianti antigeniche attraverso il *drift* antigenico è la base virologica delle epidemie stagionali ed è la ragione per cui annualmente sorge la necessità di cambiare uno o più ceppi nei vaccini antinfluenzali della stagione successiva (19, 20).

Caratteristiche dell'agente infettivo

I virus dell'influenza A sono in grado di colpire, oltre all'uomo, altri animali come i maiali (21, 22), cavalli, uccelli e altri (23). L'influenza B generalmente causa malattie più lievi di quelle dovute al virus dell'influenza A e colpisce soprattutto i bambini. Il virus dell'influenza B è più stabile, andando soggetto più sporadicamente a mutazioni antigeniche e ha una notevole stabilità immunologica. L'influenza C è di rado presente in patologia umana, probabilmente perché il maggior numero di casi si presenta in maniera subclinica.

Le variazioni maggiori (riassortimento antigenico o *antigenic shift*) degli antigeni N e H, che hanno determinato la comparsa di vari sottotipi del virus A, si sono verificate approssimativamente ogni 11 anni. Alla diffusione di ogni nuovo sottotipo è seguita una pandemia influenzale, in quanto il patrimonio anticorpale precedente era inefficace. Modificazioni minori (deriva antigenica o *antigenic drift*), prevalentemente mutazioni puntiformi nell'RNA, soprattutto a carico dell'emoagglutinina, avvengono ogni 2-5 anni e producono nuovi ceppi nell'ambito di uno stesso sottotipo. Le variazioni della H e della N possono avvenire indipendentemente l'una dall'altra. Ogni nuovo ceppo causa epidemie più o meno limitate, in quanto il patrimonio anticorpale precedente risulta solo parzialmente valido.

Le modificazioni maggiori del virus influenzale A avvengono nei serbatoi animali. I virus di tipo A infettano facilmente gli uccelli acquatici, nei quali il virus si moltiplica nelle vie aeree e soprattutto nell'intestino, spesso senza dare malattia. A causa della localizzazione intestinale, la diffusione dell'infezione avviene per via oro-fecale, dato che il virus viene eliminato in grandi quantità (fino a 10^8 per grammo) con le feci. Il picco di diffusione dell'infezione da virus influenzale aviario coincide con il periodo migratorio (fine estate-inizio inverno). Il contatto nelle zone umide fra i migratori e gli allevamenti è una delle cause delle frequenti epidemie dei polli. I virus influenzali si riproducono anche nei suini, nei cavalli, nei polli, nei tacchini e nei mammiferi marini (delfini, foche, balene). Questa caratteristica diffusione moltiplica all'infinito la possibilità di mutazione dell'RNA virale, per cui di anno in anno, si presentano sottotipi diversi. La vera riserva del virus è, in realtà, rappresentata dagli uccelli acquatici e, data l'estrema diffusione e mobilità di questi animali, l'influenza appare una malattia non eradicabile. Con l'*antigenic shift* si creano virus nuovi verso i quali la popolazione mondiale non ha immunità. Le variazioni sono tali da comprendere cambiamenti dal 20 al 50% degli aminoacidi dei virus che circolavano in precedenza. Le mutanti antigeniche insorgono e sono selezionate come virus predominanti

tanto più quanto maggiormente si differenziano dai virus antecedenti, che erano stati soppressi da anticorpi specifici presenti nella popolazione. Questo ciclo si ripete di continuo documentando la natura dinamica dell'evoluzione del genoma virale (24). I nuovi sottotipi di influenza A hanno il potenziale di provocare una pandemia quando sono in grado di generare malattia nella nostra specie e dimostrano un efficiente passaggio uomo-uomo. Le grandi pandemie possono continuare per anni, finché l'immunità nella popolazione non raggiunge livelli elevati. Gli anticorpi diretti verso emoagglutinina sono i più importanti nel conferire l'immunità verso il virus dell'influenza, mentre quelli verso l'antigene neuraminidasi limitano la diffusione virale e contribuiscono ad attenuare l'infezione. Anche neuraminidasi è caratterizzata da elevata variabilità.

Trasmissione

La trasmissione del virus avviene per via aerea tramite l'inalazione di aerosol di materiale infetto proveniente dalla rinofaringe del soggetto fonte, più raramente attraverso veicoli inanimati o per contatto diretto interumano. Tale trasmissione richiede una distanza piuttosto ravvicinata. Il periodo di incubazione è di 1-4 giorni, in media 2 giorni. Il soggetto adulto immunocompetente rimane infettivo per circa 7 giorni, mentre gli individui immunocompromessi possono albergare il virus anche per settimane. La diffusione della malattia è favorita dall'elevata contagiosità e dalla rapidità degli spostamenti oggi possibile, con epidemie che solitamente iniziano in prossimità dell'autunno, e dal fatto che solitamente solo un terzo dei portatori del virus manifesterà i sintomi dell'infezione conclamata (18). I soggetti maggiormente colpiti sono i bambini tra i 5 e i 10 anni, mentre un certo grado di immunità negli adulti allevia i sintomi. L' R_0 dell'influenza stagionale va da 1,4 a 1,6 per arrivare a 1,8-2 nelle pandemie (25).

Le complicanze cardiopolmonari si osservano principalmente in pazienti anziani, in cui le numerose patologie concomitanti ne favoriscono l'insorgenza, nelle donne gravide, nei soggetti cardiopatici o con malattie croniche dell'apparato respiratorio (26).

Patogenesi

La gravità della malattia dipende dalle precedenti esperienze immunologiche con i virus presentanti delle varianti geniche che siano comuni con quelle espresse dal virus corrente. In generale soltanto il 50% delle persone infettate presenta i sintomi classici dell'influenza.

La patogenicità dipende da molti fattori, alcuni dipendenti dall'ospite e dal virus, che interagiscono l'uno con l'altro.

Sono fattori dipendenti dall'ospite:

- presenza di recettori sulle cellule bersaglio
- presenza nelle cellule dell'ospite di enzimi, essenziali per l'entrata e la moltiplicazione del virus
- stato di immunocompetenza
- immunità specifica verso alcuni epitopi del virus.

Sono fattori dipendenti dal virus:

- capacità di legarsi alle cellule dell'ospite
- capacità di diffusione del virus
- capacità di sfuggire all'immunosorveglianza in seguito all'evoluzione della variazione antigenica, successiva alla pressione selettiva della risposta immune
- capacità di sfuggire all'immunosorveglianza in seguito alla ricombinazione con differenti ceppi virali, responsabili di infezione e malattia negli animali
- modulazione della risposta immune per attenuare gli efficaci meccanismi di difesa dell'ospite.

Il virus viene acquisito attraverso le secrezioni delle vie aeree, contenenti virus, da una persona infetta ad una suscettibile. Le particelle, allo stato di aerosol (diametro inferiore a 10 μm), ricche di virus, diffondono dalle persone ammalate con lo starnuto, la tosse o con la fonazione (27). Il virus sopravvive bene a diversi livelli di umidità e di temperatura, ma l'ambiente più favorevole è quello con umidità relativamente bassa e temperatura bassa, come nei mesi invernali. Una volta depositato sull'epitelio delle vie aeree, il virus aderisce e penetra nelle cellule cilindriche che lo tappezzano, se non viene bloccato da anticorpi specifici di superficie (IgA) e dall'attività meccanica dell'apparato muco-ciliare. Le cellule cilindriche sono il principale obiettivo e suscettibili di infezione quando sulla superficie è presente e funzionante il recettore che si lega con l'emoagglutinina virale. Il virus entra per endocitosi nelle cellule dove avviene un ciclo maturativo di 4-6 ore, successivamente inizia la diffusione alle cellule vicine. Dopo pochi cicli replicativi, un gran numero di cellule delle vie aeree è infettato e libera nuovi virus. La risposta immune innata, non specifica, contribuisce alla comparsa dei segni clinici ed al successivo controllo dell'infezione.

Epidemiologia

Ogni anno l'influenza stagionale colpisce circa il 5-15% della popolazione mondiale, causando dai 3 ai 5 milioni di casi gravi e circa 650.000 decessi (1). Durante l'ultima stagione influenzale (2018/2019) il tasso di ricovero per influenza negli Stati Uniti è stato del 65,3 per 100.000 abitanti in diminuzione rispetto all'anno precedente (103 per 100.000 abitanti). In analogia alle precedenti stagioni influenzali, la maggiore quota di ricoveri è stata riscontrata negli ultrasessantacinquenni (221,7 per 100.000 abitanti). Il 93% degli adulti ed il 55% dei bambini ricoverati presentavano patologie croniche. Quasi un terzo delle donne in età fertile ricoverate per influenza era gravida (28).

In Europa, ad ogni stagione influenzale, si verificano decine di migliaia di ricoveri per complicanze dell'influenza e migliaia di pazienti devono ricorrere al ricovero in terapia intensiva (29, 30). Secondo le stime dell'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (31), il numero medio di decessi legati all'influenza è di 7,60 per 100.000 abitanti (range: 1,07–15,5) in Europa. Dal recente studio di Cassini et al. (32) emerge che l'influenza è la patologia infettiva con la maggiore incidenza e la maggiore mortalità nei Paesi europei. L'incidenza è stimata in 5.887 casi per 100.000 abitanti (intervallo di confidenza al 95%: 5.544–6.223) con 5,89 decessi per 100.000 abitanti (intervallo di confidenza al 95%: 5,54–6,22). L'influenza è risultata complessivamente essere anche la malattia con il maggior burden sulla popolazione europea con 81,8 disability-adjusted life years (DALYs) per 100.000 abitanti (intervallo di confidenza al 95%: 76,9–86,5) seguita da tubercolosi e infezione da HIV. Il modello applicato ha confermato l'influenza non solo quale patologia infettiva con il maggiore impatto sulla popolazione anziana, ma anche con un notevole e non trascurabile impatto sulla popolazione pediatrica e su quella adulta.

Mediamente, le sindromi simil-influenzali, ossia Influenza Like Illnesses (ILI) colpiscono ogni anno il 9% della popolazione italiana, con un minimo del 4%, osservato nella stagione 2005/2006, e un massimo del 15% registrato nella stagione 2017/2018 (33). Da un primo bilancio della stagione influenzale 2018/2019, emerge che è stata caratterizzata da un periodo iniziale di bassa incidenza, protratto fino alla fine di dicembre 2018, e da un intensificarsi dell'attività virale con l'inizio del nuovo anno. Infatti, nelle prime cinque settimane del 2019 l'incidenza è aumentata fino al raggiungimento del picco epidemico, con un livello pari a circa 14 casi per mille assistiti, valore che colloca la stagione a un livello di "alta intensità". In linea con i dati degli ultimi anni, anche quest'ultima stagione influenzale ha interessato soprattutto le età pediatriche. L'influenza ha colpito tutte le Regioni italiane, anche se in modo particolare quelle del Centro e Sud (34). La stagione

2018-19 è stata caratterizzata da un'elevata circolazione virale e da un'elevata incidenza di ILI (35). Il periodo epidemico (incidenza superiore a 2,74 casi per 1.000 assistiti) ha avuto una durata di 16 settimane (dalla 49^a del 2018 alla 12^a del 2019). Nell'intera stagione influenzale, il 13,6% della popolazione italiana ha avuto una ILI, per un totale di circa 8.150.000 casi. Sono stati segnalati 812 casi gravi di influenza confermata. Per questi individui è stato necessario il ricorso al ricovero in terapia intensiva, 205 di essi sono deceduti. L'età mediana dei casi segnalati è stata di 63 anni (range 0-105). L'83,4% dei casi gravi e l'89,7% dei decessi per influenza confermata, segnalati al sistema di sorveglianza, presentavano almeno una patologia cronica preesistente. Considerando le stagioni influenzali dal 2010/2011 a quella 2018/2019 (36), l'incidenza cumulativa di ILI nella popolazione generale è apparsa piuttosto variabile, con un minimo raggiunto nella stagione 2013/2014 (7,6%) e un massimo nella stagione 2017/2018 (14,3%). Mediamente un 10% della popolazione è colpito dall'influenza. Lo studio conferma che negli anni si evidenzia un incremento dei livelli di intensità dell'influenza, che ha raggiunto valori elevati nelle ultime due stagioni consecutive 2017/2018 e 2018/2019. Il picco nella popolazione generale è mediamente raggiunto alla settimana 4 (ultima settimana di gennaio). Il periodo epidemico è iniziato generalmente alla settimana 50 (seconda settimana di dicembre) e si è concluso alla settimana 12 (terza settimana di marzo). In generale, il periodo epidemico è iniziato prima e finito dopo nei soggetti più giovani rispetto a quelli di età più avanzata, con un andamento proporzionale.

Sintomatologia

L'esordio è brusco, caratterizzato da febbre elevata (39-40°C), a rapida insorgenza, solitamente continua o intermittente. L'ipertermia è preceduta da intensa sensazione di freddo, accompagnata da cefalea, malessere generale, astenia intensa, inappetenza, mioartralgie diffuse. Compaiono rinite, sensazione di secchezza delle fauci, dolore retrosternale da irritazione tracheale, tosse prevalentemente secca e stizzosa con espettorato scarso, fotofobia. Il quadro clinico persiste per 3-5 giorni per recedere bruscamente, la guarigione si completa in una settimana (18).

Le complicanze possono rappresentare causa di morte. Le più comuni riguardano l'apparato respiratorio, seguite da quelle a carico del miocardio; sono descritte anche complicanze neurologiche (encefalite, neurite, radicolite). Tra le complicanze respiratorie, prevale la broncopolmonite batterica secondaria all'infezione virale. I soggetti a rischio

sono i bambini di età inferiore a 5 anni (in particolare da 0 a 2 anni), gli adulti di età superiore a 65 anni, i portatori di patologie croniche dell'apparato respiratorio, cardiovascolare, epatico, renale, del sistema nervoso centrale e periferico. Sono da considerare a rischio di complicanze anche le persone con immunocompromissione primitiva o secondaria a farmaci o ad HIV, le gestanti e le puerpere, la popolazione delle case di cura e lungodegenza, i giovani di età inferiore a 19 anni che facciano uso continuo di acido acetilsalicilico e le persone con indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 . Nella popolazione delle gravide, l'influenza stagionale aumenta il rischio di ospedalizzazione materna, prematurità, parto cesareo, distress fetale, basso peso del nascituro e interruzione di gravidanza. Anche nei neonati al di sotto dei 6 mesi di vita, l'influenza aumenta il rischio di malattia severa e complicanze.

Diagnosi

Il quadro clinico dell'influenza presenta alcuni aspetti indicativi, ma non risulta patognomico. La diagnosi clinica è perciò impossibile in fase non epidemica, non essendovi elementi discriminativi nei confronti delle malattie respiratorie indifferenziate causate da altri virus respiratori. Il metodo più sicuro è la diagnosi di laboratorio tramite isolamento del virus da tampone o da liquido di lavaggio nasale, da tampone faringeo o da escreato. I campioni vengono inoculati in colture cellulari dove il virus viene identificato per l'effetto citopatico oppure in embrione di pollo. La diagnosi di laboratorio richiede 48-72 ore (37). Meno sensibili ma di utilità pratica sono i test rapidi che consentono di dimostrare la presenza dei virus A e B nei campioni biologici in poche ore con metodi di immunofluorescenza o test immunoenzimatici. L'utilizzo del termine "influenza" dovrebbe essere riservato a quei casi in cui uno dei tre virus influenzali è accertato come l'agente eziologico della malattia mediante appropriati test di laboratorio. Tuttavia, nonostante la precedente definizione, le indagini sierologiche e virologiche non sono eseguite routinariamente per l'identificazione del soggetto malato: per parlare di "caso" viene utilizzato un proxy clinico, la "sindrome simil-influenzale" (Influenza Like Illness – ILI), una misura che ben correla con l'influenza confermata in laboratorio.

L'ILI è identificata, attraverso la rete dei medici sentinella, in base alle manifestazioni cliniche e include manifestazioni acute con sintomi generali e respiratori (38) ed è definita come l'improvviso e rapido insorgere di almeno uno tra i seguenti sintomi generali (febbre o febbre; astenia/malessere generalizzato; cefalea; dolori muscolari) e da almeno uno dei seguenti sintomi respiratori (tosse; faringodinia; respiro affannoso).

Terapia

La principale terapia dell'influenza è sintomatica, basata sull'utilizzo di antipiretici e antitussigeni e sul riposo a letto. Gli antibiotici possono essere somministrati in casi selezionati, soprattutto nei pazienti a rischio di complicanze, per evitare il sovrapporsi di infezioni batteriche favorite dallo stato influenzale.

Sono disponibili dei farmaci attivi contro il virus influenzale che, se somministrati precocemente, risultano in grado di abbreviare il decorso della malattia: amantidina, rimantidina, oseltamivir e zanamivir. L'oseltamivir e lo zanamivir sono inibitori della neuraminidasi e sono attivi nei confronti dei virus A e B. Pur avendo lo stesso principio e spettro d'azione differiscono per le caratteristiche farmacocinetiche e le indicazioni di utilizzo. Le resistenze verso questi farmaci sono sporadiche, pertanto sono la prima scelta per il trattamento. L'amantidina ed il suo analogo rimantidina sono inibitori della proteina M2. Fino a qualche anno fa rappresentavano una buona terapia in grado di attenuare la gravità dei sintomi dell'influenza A (18). Questo trattamento veniva iniziato il prima possibile dopo la comparsa dei sintomi in pazienti con malattia grave o in pazienti le cui malattie di base facevano sospettare che l'influenza rappresentasse un fattore di rischio. Nei primi anni del loro uso il fenomeno della resistenza si manifestava molto raramente, alla fine del 2005 aveva raggiunto livelli superiori al 90%.

Prevenzione

La diffusione della malattia, il grande numero di casi non diagnosticati, il breve periodo di incubazione rendono improbabili le misure di profilassi aspecifica di tipo contumaciale. Il lavaggio delle mani con sapone e acqua o il massaggio con alcol è molto efficace per ridurre i virus dell'influenza A sulle mani (39). Le misure di protezione personale non farmacologiche raccomandate dall'ECDC utili a ridurre la diffusione del virus consistono, inoltre, nel coprire naso e bocca quando si tossisce o starnutisce con fazzoletti monouso da smaltire correttamente e lavarsi le mani; nell'isolamento volontario a casa delle persone con malattie respiratorie febbrili, specie nei primi giorni; nell'evitare lo stretto contatto con persone ammalate.

Il principale mezzo di prevenzione è rappresentato dall'immunizzazione attiva mediante vaccini. Per molti anni l'OMS ha espresso le raccomandazioni sulla composizione del vaccino antinfluenzale stagionale facendo riferimento ai 3 ceppi virali in maggiore circolazione destinati al vaccino trivalente. Nelle ultime stagioni nell'emisfero settentrionale ha aggiunto l'indicazione a un quarto componente, a supporto della

preparazione del vaccino quadrivalente (40). Va sottolineato infatti che l'efficacia dei vaccini dipende soprattutto dal match esistente tra i virus contenuti nei vaccini stessi e quelli effettivamente circolanti.

I vaccini annualmente posti in commercio comprendono i ceppi di più recente isolamento e, di conseguenza, di più probabile circolazione (due del virus A e due del virus B).

I vaccini reperibili in commercio sono:

- vaccino split (trivalente o quadrivalente) contenente virus influenzali frammentati
- vaccino intradermico (trivalente) sfrutta i particolari meccanismi immunitari che si attivano nel derma e potenziano la risposta immunitaria anche nei poco rispondenti alla somministrazione intramuscolare
- vaccino a subunità (trivalente) contenente gli antigeni di superficie
- vaccino a subunità adiuvato (trivalente) la funzione degli adiuvanti è quella di potenziare la risposta immunitaria alla vaccinazione; per questo trovano particolare indicazione per l'immunizzazione dei soggetti anziani e di quelli poco rispondenti.

I vaccini antinfluenzali disponibili dovrebbero essere utilizzati in maniera appropriata in base al target di popolazione da proteggere (41).

I vaccini attualmente in uso sono vaccini inattivati uccisi costituiti dai due più importanti antigeni di superficie, l'emoagglutinina e la neuraminidasi del virus A.

I vaccini a disposizione fino alla stagione vaccinale 2018/2019 erano ottenuti da uova embrionate su cui sono coltivati i virus influenzali. Una volta purificate, le particelle virali intere sono neutralizzate con agenti chimici (formolo o β -propionolattone). Partendo da questi, sono state introdotte importanti innovazioni tecnologiche allo scopo di ottenere preparazioni contenenti una maggiore concentrazione di antigeni e una minore concentrazione di sostanze estranee. Si ottengono quindi i vaccini split e, per successiva purificazione, i vaccini a subunità. Nei vaccini split il virus intero viene trattato con detergenti o solventi organici che rompono il rivestimento lipidico del virus, liberando e solubilizzando le glicoproteine di superficie che vengono a costituire il vaccino. I vaccini a subunità sono formati quasi esclusivamente dai due antigeni N e H ottenuti per successiva purificazione. Dalla stagione vaccinale 2019/2020, è stato autorizzato, in adulti e bambini di età superiore ai 9 anni, anche un vaccino quadrivalente che contiene 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 virus di tipo B cresciuti su colture cellulari (42).

Bisogna considerare che i vaccini influenzali split o a subunità sono altamente purificati e quindi meno reattogeni, ma anche meno immunogeni. Non sono in grado di suscitare la produzione di anticorpi capaci di fornire una protezione ancorché parziale nei confronti di varianti dei virus influenzali. Questa caratteristica rappresenta un limite nei soggetti con

sistema immunitario meno responsivo o indebolito (anziani, soggetti immunocompromessi). In particolare, per effetto dell'immunosenescenza la risposta anticorpale a seguito della vaccinazione nell'anziano è più debole, meno durevole e meno responsiva. Per superare tali problematiche sono stati studiati sistemi adiuvanti per un potenziamento della risposta immunitaria. MF59 è il primo adiuvante, dopo l'alluminio, approvato per la sua azione immunostimolante e la bassa reattogenicità. È stato sviluppato alla fine degli anni Ottanta con l'obiettivo di disporre di vaccini in grado di proteggere gli anziani (tenendo anche conto del progressivo invecchiamento della popolazione) e i soggetti immunocompromessi. Il vaccino antinfluenzale adiuvato con MF59 determina una più intensa produzione di anticorpi in soggetti sani, immunocompromessi e con patologie croniche rispetto al vaccino influenzale non adiuvato e mostra di indurre anticorpi anche verso ceppi influenzali variati (cross-protezione). Inoltre gli anticorpi indotti da questo vaccino adiuvato hanno una maggiore durata nel tempo rispetto a quelli indotti dal vaccino non adiuvato e garantiscono pertanto una migliore difesa per tutta la stagione influenzale. La vaccinazione conferisce una protezione per 4-6 mesi nel 70-90% degli adulti e in una percentuale inferiore di bambini e anziani. Va effettuata ogni anno in autunno avanzato, inoculando una dose da 0,5 ml negli adulti e due dosi (a distanza di un mese l'una dall'altra) nei bambini di età inferiore a 9 anni non precedentemente immunizzati; al di sotto dei 3 anni, le singole dosi sono ridotte a 0,25 ml.

Tutti i vaccini antinfluenzali disponibili in Italia sono stati autorizzati dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e dall'Agenzia italiana del Farmaco (AIFA). I dati relativi alle caratteristiche antigeniche dei ceppi virali influenzali che hanno circolato nell'ultima stagione influenzale raccolti nell'ambito dell'attività di sorveglianza virologica forniscono la base per selezionare i ceppi da includere nel vaccino dell'anno successivo. L'Organizzazione Mondiale della Sanità emana le raccomandazioni sulla composizione vaccinale generalmente nel mese di febbraio per consentire alle aziende di produrre la quantità di vaccino necessaria.

Nella riunione annuale, svoltasi a Ginevra il 21 febbraio 2019, l'OMS ha pertanto indicato che la composizione del vaccino quadrivalente per l'emisfero settentrionale nella stagione 2019/2020 debba essere la seguente:

- antigene analogo al ceppo A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09;
- antigene analogo al ceppo A/Kansas/14/2017 (H3N2);
- antigene analogo al ceppo B/Colorado/06/2017 (lineaggio B/Victoria);
- antigene analogo al ceppo B/Phuket/3073/2013-like (lineaggio B/Yamagata/16/88).

Nel caso dei vaccini trivalenti, l'OMS ha raccomandato, per il virus dell'influenza B, l'inserimento dell'antigene analogo al ceppo B/Colorado/06/2017 (lineaggio B/Victoria) (42). I vaccini antinfluenzali attualmente disponibili in Italia possono essere trivalenti (TIV) che contengono 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e un virus di tipo B oppure quadrivalenti (QIV) contenenti 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 virus di tipo B.

Raccomandazioni per la vaccinazione

Il vaccino antinfluenzale è raccomandato per tutti i soggetti a partire dai 6 mesi di età che non hanno controindicazioni al vaccino. Nei bambini di età inferiore ai 6 mesi, il vaccino antinfluenzale non è sufficientemente immunogenico e pertanto non conferisce una protezione sufficiente. Per tale motivo, l'immunizzazione con i vaccini attualmente disponibili non è autorizzata per l'uso o raccomandata per i bambini di età inferiore a 6 mesi. L'immunizzazione è controindicata nei soggetti allergici alle proteine dell'uovo, terreno su cui i virus vaccinali vengono coltivati (18). Attualmente il Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 raccomanda la vaccinazione a titolo gratuito nella popolazione ultrasessantacinquenne e in alcune categorie a rischio (43). Tra le categorie a rischio di sviluppare le complicanze dell'infezione sono individuati: gli ospiti di istituzioni o comunità, i portatori di broncopneumopatie croniche (compresi i bambini affetti da asma), i pazienti con patologie croniche, quali diabete mellito, le nefropatie e le immunodeficienze (comprese le infezioni da HIV), le donne nel terzo trimestre di gravidanza. La vaccinazione è, inoltre, consigliata alle categorie professionali a elevato rischio di infezione, come il personale sanitario e tutti coloro che per motivi di lavoro hanno frequenti contatti con il pubblico, categorie di lavoratori particolarmente esposti, la cui malattia comporterebbe ricadute negative sui pubblici servizi e sulla produttività, personale lavorativo esposto ad animali fonte di infezione per virus influenzali non umani ma anche individui a contatto con soggetti ad alto rischio (43). L'elenco esaustivo delle categorie per cui è la vaccinazione stagionale è raccomandata ed offerta gratuitamente è riportato in Tabella 2.

Per ridurre in maniera significativa la morbosità per influenza e le sue complicanze, nonché la mortalità, è necessario raggiungere elevate coperture nei gruppi di popolazione target della vaccinazione, in particolare nei soggetti a rischio di qualsiasi età. Gli obiettivi di copertura per tutte le categorie considerate a rischio sono del 75%, come obiettivo minimo perseguibile, e del 95% come obiettivo ottimale.

<p>Persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza:</p> <p>Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano in gravidanza Soggetti dai 6 mesi ai 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO) b) malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite c) diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con MBI>30) d) insufficienza renale/surrenale cronica e) malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie f) tumori g) malattie congenite o acquisite che comportino carenza produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV h) malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale i) patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici j) patologie associate ad un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari) k) epatopatie croniche <p>Soggetti di età pari o superiore a 65 anni Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti Familiari e contatti (adulti e bambini) di soggetti ad alto rischio di complicanze (indipendentemente dal fatto che il soggetto a rischio sia stato vaccinato o meno)</p>
<p>Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori:</p> <p>Medici e personale sanitario di assistenza in strutture che, attraverso le loro attività, sono in grado di trasmettere l'influenza a chi è ad alto rischio di complicanze influenzali Forze di polizia Vigili del fuoco Altre categorie socialmente utili potrebbero avvantaggiarsi della vaccinazione, per motivi vincolati allo svolgimento della loro attività lavorativa Infine, è pratica internazionalmente diffusa l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale da parte dei datori di lavoro ai lavoratori particolarmente esposti per attività svolta e al fine di contenere ricadute negative sulla produttività</p>
<p>Personale che per motivi di lavoro è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani:</p> <p>Allevatori Addetti all'attività di allevamento Addetti al trasporto di animali vivi Macellatori e vaccinatori Veterinari pubblici e liberi-professionisti</p>
<p>Altre categorie</p> <p>Donatori di sangue</p>

Tabella 2. Elenco delle categorie per le quali la vaccinazione stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente (42).

Coperture vaccinali

Nei Paesi dell'Unione Europea (UE) e dell'Area Economica Europea (EEA), la vaccinazione negli anziani è raccomandata, sebbene con alcune differenze sull'età soglia: nella maggior parte dei casi, Italia inclusa, l'immunizzazione è raccomandata negli ultrasessantacinquenni; in Ungheria, Germania, Grecia, Islanda e Olanda dai sessanta anni; in Slovacchia dai cinquantanove anni e addirittura dal cinquantacinquesimo anno in Polonia e a Malta. Più diversificata è la raccomandazione nelle altre categorie di soggetti a rischio. Tutti i Paesi UE-EEA raccomandano la vaccinazione nei pazienti con trattamenti o patologie che inducono immunospressione, malattie metaboliche, patologie croniche a livello respiratorio, polmonare e renale. La vaccinazione è raccomandata per tutte le donne in gravidanza, ad eccezione di Cipro, Belgio che indicano specificatamente il secondo e terzo trimestre e Croazia ed Olanda che individuano solo le donne con patologie croniche. Fino alla stagione vaccinale 2018/2019, anche in Italia la raccomandazione per le donne in gravidanza era rivolta solo a quelle che, durante la fase epidemica, si trovavano nel secondo o terzo trimestre, mentre dalla stagione vaccinale successiva, la raccomandazione è ampliata a tutte le gravide indipendentemente dal trimestre di gravidanza,. Tutti i Paesi UE-EEA raccomandano la vaccinazione del personale sanitario (44).

La rilevazione delle coperture vaccinali nelle categorie per le quali la vaccinazione è raccomandata non è costante in tutti i Paesi e per tutte le stagioni vaccinali. I dati più solidi riguardano la popolazione anziana. Nelle ultime stagioni vaccinali di cui sono disponibili i dati (Figura 2), la copertura vaccinale ha evidenziato ampia variabilità dal 2% al 72,8% con un valore medio del 47,1% nella stagione 2016/2017. I livelli più elevati sono stati riscontrati nel Regno Unito che ha quasi raggiunto il valore target del 75%.

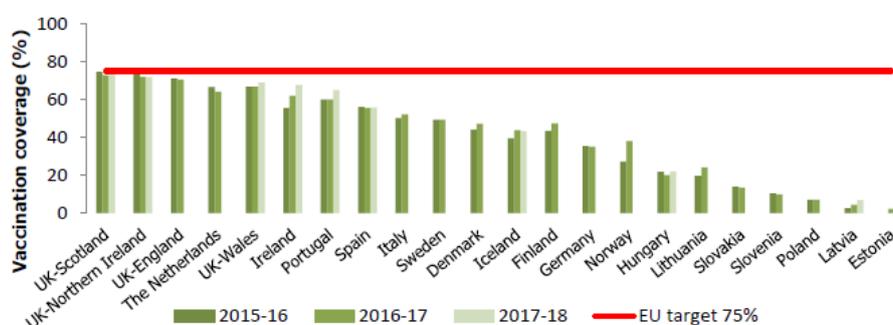


Figura 2. Copertura vaccinale per influenza negli anziani in 19 Paesi EU/EEA; stagioni 2015/2016, 2016/2017 e, dove disponibile 2017/2018 (44).

Solo pochi Paesi monitorano le coperture vaccinali per influenza in soggetti portatori di patologie croniche, donne in gravidanza e personale del settore sanitario. I tassi di copertura nei soggetti con malattie croniche nella stagione 2016/2017 sono stati mediamente del 44,9%, con un range variabile dal 15,7% (Norvegia) al 57,1% (Regno Unito- Irlanda del Nord). Molto bassi i tassi di copertura nelle gravide, con una copertura media europea del 25% nella stagione 2016/2017. Mediamente un terzo dei lavoratori del settore sanitario ha ricevuto la vaccinazione contro l'influenza nella stagione 2016/2017.

In Italia, le coperture vaccinali della stagione 2018/2019, aggiornate al 15 luglio 2019, sono sostanzialmente stabili (15,8%) rispetto alla stagione precedente (15,3%). Per quanto riguarda invece gli ultrasessantacinquenni (Figura 3), la tendenza dei dati di copertura del vaccino antinfluenzale nella prima metà degli anni 2000 mostrava un trend positivo. A partire dalla stagione 2009/2010 si è osservato un drastico calo, passando da una copertura del 65,6% al 48,6%, registrato nella stagione 2014/2015. Dalla stagione 2015/16 l'andamento mostra un costante aumento della copertura vaccinale arrivando al 53,1% dell'ultima stagione (45).

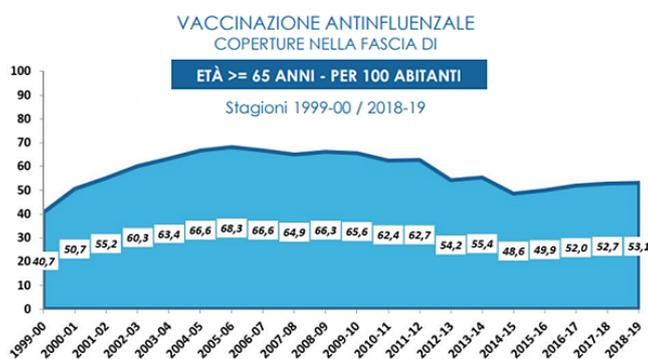


Figura 3. Copertura vaccinale per influenza negli ultrasessantacinquenni in Italia (Fonte: Elaborazioni del Ministero della Salute - Istituto Superiore di Sanità, sulla base dei riepiloghi inviati da Regioni e Province autonome - 15 luglio 2019).

La copertura negli anziani non è omogenea sul territorio nazionale come riportato in Figura 4, ma vi è forte disparità tra le Regioni, con ampie zone dove i tassi si avvicinano o superano il valore medio nazionale (52,7% nella stagione 2017/2018) senza raggiungere il target del 75% e aree con valori inferiori al 50%.



Figura 4. Copertura vaccinale per influenza negli ultrasessantacinquenni in Italia nella stagione 2017/2018 (8).

I dati relativi ai tassi di copertura per la vaccinazione contro l'influenza nelle altre categorie, oltre agli anziani, a rischio di sviluppare le complicanze dell'infezione non sono disponibili ma solamente desumibili dal sistema di sorveglianza Passi (Epicentro), che raccoglie, in continuo e attraverso indagini campionarie, informazioni dalla popolazione italiana adulta (18-69 anni) sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali (ad esempio, fumo, inattività fisica, eccesso ponderale, consumo di alcol, dieta povera di frutta e verdura) connessi all'insorgenza delle malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la loro prevenzione (ad esempio, screening e vaccinazioni).

Dal sistema di sorveglianza Passi, è emerso che a livello nazionale solo un quinto degli adulti con almeno una patologia cronica si è sottoposto alla vaccinazione antinfluenzale (Figura 5).

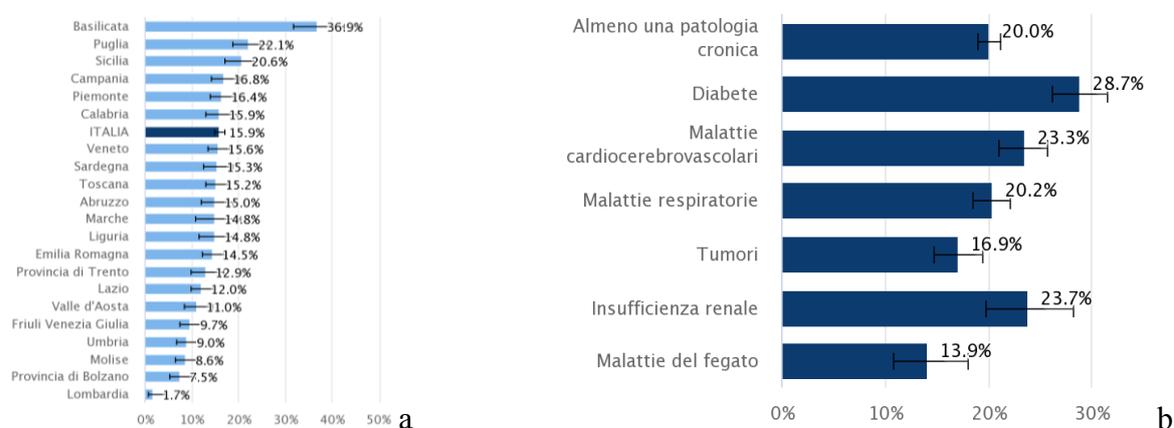


Figura 5. Tassi standardizzati di copertura vaccinale negli adulti (18-64 anni) con almeno una patologia cronica per regione di residenza (a) e tassi non standardizzati per tipo di patologia cronica (b) (Sorveglianza Passi 2015-2018, n=53.167) (46).

Le coperture sono state molto variabili (46) con valori più elevati, ma comunque inferiori al target, registrati nelle Regioni meridionali. Solo il 23,3% degli adulti con patologia cardiovascolare cronica ha dichiarato di essersi vaccinato per l'influenza.

LA VACCINAZIONE NEI SOGGETTI CON PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI CRONICHE

L'influenza è gravata da notevole morbilità e mortalità nei soggetti affetti da malattie croniche, tra cui le cardiopatie, a maggior ragione se anziani. In Italia, è responsabile ogni anno di circa 8.000 decessi e oltre 40.000 ricoveri prevalentemente concentrati nel periodo invernale (47). Complicanze e decessi correlati all'influenza sono decisamente più frequenti nei pazienti affetti da patologie croniche dell'apparato cardiovascolare rispetto ai pazienti affetti da altre condizioni morbose croniche, poiché l'influenza, oltre che determinare complicanze proprie dell'infezione quali polmonite virale, polmonite batterica secondaria o co-infezioni con altri virus o batteri, è anche in grado di determinare un'esacerbazione della patologia cardiovascolare pre-esistente. L'eccesso di mortalità secondario all'influenza è stato stimato in diversi studi ecologici ed in diversi Paesi confrontando il numero di morti nei periodi di circolazione e di assenza del virus: la percentuale di questo eccesso attribuibile alle cause cardiovascolari varia dal 18% negli Stati Uniti al 66% in Olanda (9-11).

Il virus dell'influenza ha uno spiccato tropismo vascolare e le evidenze suggeriscono un ruolo significativo dell'influenza anche nel processo di aterosclerosi. Il genoma virale dell'influenza A è stato evidenziato nella parete dei vasi con lesioni aterosclerotiche di pazienti sottoposti a bypass coronarico; inoltre, una correlazione positiva tra titoli anticorpali contro lo stesso virus e anticorpi contro LDL ossidate è stata riscontrata negli stessi pazienti (48). Studi su animali da esperimento (topo apolipoproteina E knockout) hanno evidenziato che il virus A dell'influenza può infettare e permanere nelle arterie aterosclerotiche e questa infezione si associa ad un'inflammatione sistemica e delle arterie (49). Sempre nel topo, la vaccinazione antinfluenzale ridurrebbe la dimensione delle lesioni e la produzione di molecole infiammatorie (interferone gamma, interleuchina 2 e TNF α) (50). Le infezioni respiratorie acute, tra cui l'influenza, sarebbero quindi in grado di alimentare i fenomeni infiammatori alla base del processo aterosclerotico. Il virus influenzale ha, infatti, ampi effetti sulla cascata infiammatoria ed emocoagulativa, agendo come potenziale destabilizzatore delle placche aterosclerotiche vulnerabili e, di

conseguenza, come promotore di occlusione coronarica (51). I meccanismi attraverso i quali il virus influenzale agisce come trigger di eventi cardiovascolari sono essenzialmente: la risposta infiammatoria sistemica che si sviluppa in seguito all'infezione virale e che sembra portare alla produzione di auto-anticorpi diretti contro lipoproteine modificate a bassa densità, con conseguente sviluppo e progressione della lesione vascolare aterosclerotica; la diretta colonizzazione da parte del virus della parete del vaso, che sarebbe in grado di innescare una reazione locale autoimmune cellulare attraverso l'attivazione di cellule presentanti l'antigene (49).

Esiste inoltre un'associazione temporale tra sindromi coronariche acute e le infezioni respiratorie: entrambe mostrano picchi di incidenza invernali, con simile variabilità stagionale (52); circa un terzo delle sindromi coronariche acute sono precedute da sintomi respiratori (53). Uno studio retrospettivo ha inoltre dimostrato che il trattamento precoce dell'influenza nei pazienti con malattia cardiovascolare si associa ad una riduzione del 60% del rischio di eventi cardiovascolari ricorrenti, tra cui le sindromi coronariche acute, nel mese successivo alla diagnosi di infezione (54).

Sono stati proposti (Figura 6) due possibili meccanismi dell'effetto protettivo della vaccinazione antinfluenzale sul cuore e sul decorso delle patologie cardiovascolari (55).

Secondo la prima ipotesi l'effetto della vaccinazione antinfluenzale si baserebbe su un meccanismo aspecifico: l'infezione acuta si associa al rapido instaurarsi di un quadro caratterizzato da febbre, tachicardia, disidratazione, ipossiemia, disfunzione endoteliale, ipercoagulazione e secrezione di mediatori pro-infiammatori. Questi fattori romperebbero l'equilibrio in cui si trovano i pazienti con scompenso cardiaco cronico o angina tenuti sotto controllo farmacologico e negli individui ancora asintomatici con funzione del ventricolo sinistro compromessa o grave stenosi coronarica. L'infezione acuta è, infatti, in grado di causare in questi soggetti uno scompenso cardiaco acuto, edema polmonare, la destabilizzazione del quadro anginoso (56-57). L'aterosclerosi è un processo infiammatorio cronico della parete arteriosa sostenuto dall'infiltrazione di LDL-colesterolo nella tonaca intima della parete vasale. Le citochine proinfiammatorie rilasciate durante il processo aterosclerotico esercitano diversi effetti a livello cardiaco e vasale: la proteina C reattiva provoca migrazione ed attivazione leucocitaria, il TNF- α e l'interleuchina 1- β deprimono la contrattilità e le metalloproteasi causano la rottura della placca instabile ed il rimodellamento cardiaco (58). L'effetto protettivo aspecifico della vaccinazione sarebbe quindi associato all'eliminazione dell'infezione che potrebbe destabilizzare l'infiammazione cronica della parete in seguito all'attivazione della cascata infiammatoria.

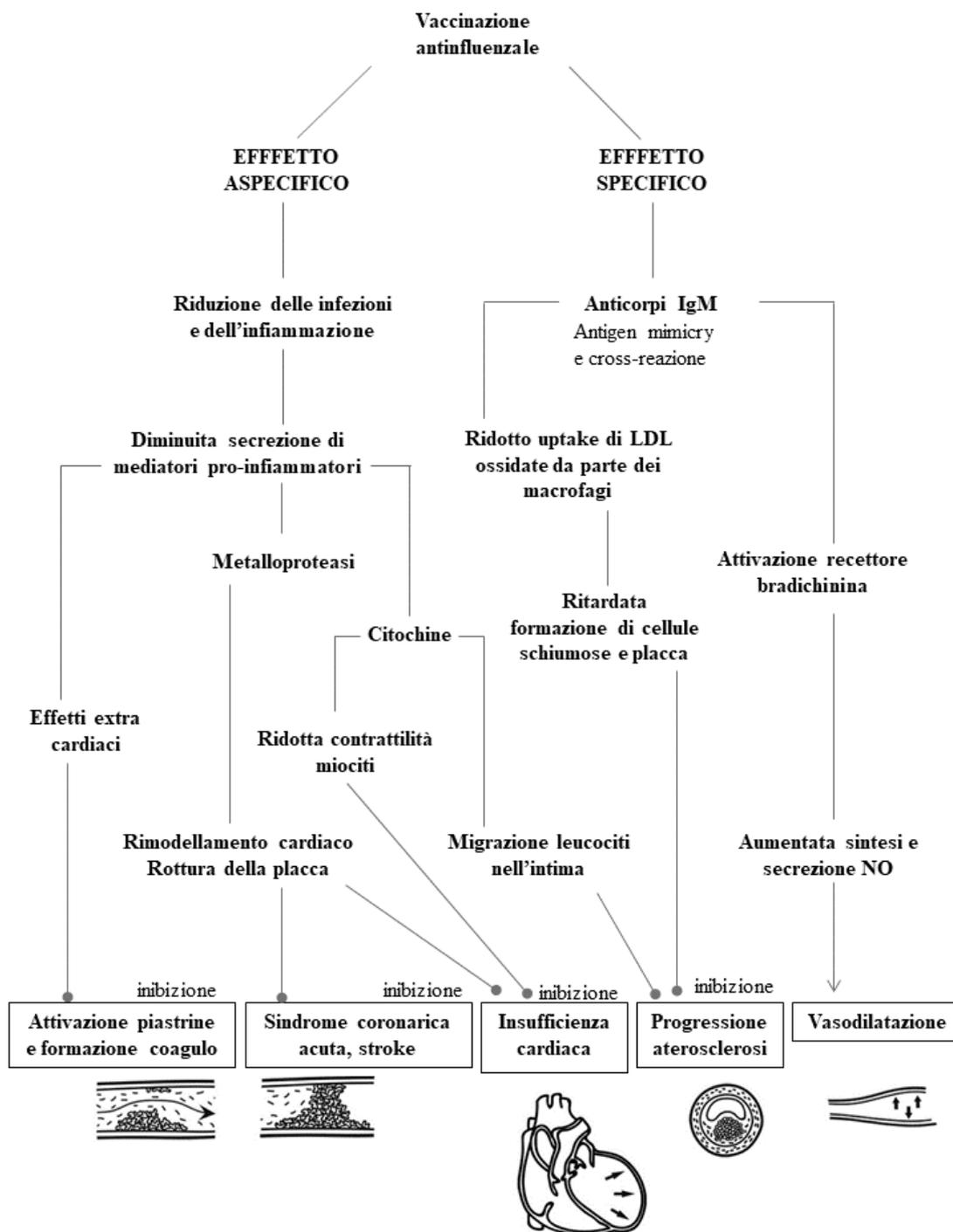


Figura 6. Meccanismo cardioprotettivo della vaccinazione antinfluenzale (modificato da 55).

L'effetto specifico deriverebbe invece da particolari proprietà immunogeniche dei virus influenzali. Gli studi sulla vaccinazione antinfluenzale nei pazienti con patologie cardiovascolari croniche hanno evidenziato un effetto protettivo che permane oltre il periodo della stagione influenzale. Il numero di eventi cardiaci in pazienti vaccinati si riduce anche in estate fino alla successiva somministrazione di vaccino antinfluenzale, estendendosi anche ad un periodo libero dalla circolazione del virus (56-57). Secondo la

teoria “antigen mimicry”, i virus influenzali esprimerebbero antigeni simili a quelli espressi dalla placca aterosclerotica (59). È stata inoltre riscontrata una correlazione tra titoli degli anticorpi contro emoagglutinina A del virus influenzale e anticorpi contro LDL ossidate in pazienti con rapida progressione dell’aterosclerosi (60).

La vaccinazione rappresenta il principale strumento di prevenzione primaria dell’influenza. È indicata in tutti i soggetti, privi di specifiche controindicazioni, che desiderino evitare la malattia influenzale. I principali destinatari dell’offerta vaccinale sono, oltre alle persone di età pari o superiore a 65 anni, gli individui con alcune patologie croniche che aumentano il rischio di complicanze, incluse quelle cardiovascolari, ed i soggetti esposti al contagio per ragioni professionali come previsto dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2020 (43). Secondo uno studio di meta-analisi di trials condotti su persone con o senza malattie cardiovascolari (61), il vaccino antinfluenzale è risultato in grado di ridurre la mortalità cardiovascolare in maniera significativa (RR 0,45; intervallo di confidenza al 95%: 0,26- 0,76; P value 0,003).

La vaccinazione antinfluenzale come strategia di prevenzione cardiovascolare nei soggetti a rischio è pratica consolidata. Sin dagli anni Sessanta, il governo statunitense raccomandava la somministrazione annuale del vaccino nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari come prevenzione secondaria (62) e tale indicazione è tuttora sostenuta dall’Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (63).

Allo stato attuale, la vaccinazione antinfluenzale annuale è raccomandata con indicazioni specifiche per i pazienti con storia di eventi cardiovascolari ed è stata accolta nelle linee guida per la prevenzione cardiovascolare delle società American Heart Association e American College of Cardiology (64) e dall’European Society of Cardiology (65). Nonostante le indicazioni nazionali ed internazionali, la copertura vaccinale risulta insufficiente (66). In Italia il tasso di vaccinazione nelle categorie a rischio è stato del 26% nella stagione 201/2012, con una copertura del 42% nei soggetti con patologie cardiovascolari (67).

Per le considerazioni esposte, appare rilevante valutare le coperture nei confronti della vaccinazione antinfluenzale nei soggetti con patologie cardiovascolari per evidenziare eventuali criticità ed elaborare strategie di ulteriore promozione della vaccinazione, tenendo conto delle variabili che caratterizzano i soggetti che non aderiscono all’offerta vaccinale.

LA DEPRIVAZIONE

La deprivazione è un concetto di natura multidimensionale. Viene definita “come uno stato di svantaggio dimostrabile e osservabile, relativo alla comunità locale o ad una più ampia parte della società o nazione a cui un individuo, una famiglia o un gruppo appartengono e tali svantaggi possono essere di natura sociale o materiale” (68).

La costruzione e l'utilizzo degli indici di deprivazione come misura non diretta della posizione relativa di deprivazione materiale e sociale di un individuo o di un aggregato di individui sono ampiamente trattati dalla letteratura internazionale, con origine in ambito prevalentemente anglosassone (67-70). In Italia il primo studio è stato condotto utilizzando i dati censuari del 1991 (71) elaborati su base comunale.

Che i Paesi più poveri siano anche quelli con i peggiori livelli di salute è una circostanza nota; meno noto e meno intuitivo è, invece, il fatto che le condizioni socioeconomiche siano associate allo stato di salute anche all'interno dei Paesi più ricchi ed industrializzati. In particolare a livello globale si osserva, per esempio, che la speranza di vita aumenta al crescere del reddito medio pro capite solo fino a una certa soglia di ricchezza; oltre questa soglia, nei Paesi più ricchi gli indicatori di salute peggiorano, non più in funzione del reddito medio, ma al crescere delle disuguaglianze di reddito interne al Paese (72).

L'idea di base è che la distribuzione dei fattori socioeconomici e culturali (misurati a livello individuale o di contesto) possa essere in grado di spiegare le differenze di salute osservate a livello geografico, sia in macroaree nazionali (per esempio, in Italia le differenze Nord-Sud), sia in aree di dimensioni inferiori (per esempio, differenze tra Comuni). Di conseguenza, è possibile teorizzare che la classe sociale dell'individuo abbia un impatto rilevante sulle differenze di salute e che gli indicatori che descrivono le caratteristiche socioeconomiche dell'area di residenza del paziente e il contesto sociale in cui esso vive possano risultare rilevanti per la salute, quanto lo stato socioeconomico individuale (73-75).

La relazione tra stato socioeconomico (SES) e salute a livello individuale è stata approfonditamente analizzata a partire dai dati relativi agli anni Ottanta attraverso grossi studi comparativi europei. Tutti gli studi effettuati hanno sempre dimostrato la presenza di eccessi significativi di mortalità tra le persone più svantaggiate rispetto a quelle più avvantaggiate, in tutti i Paesi esaminati e indipendentemente dall'indicatore sociale utilizzato (istruzione, classe occupazionale, reddito). Per esempio, i lavoratori manuali avevano negli anni Ottanta una probabilità di morire a parità di età tra il 30% e il 60% superiore rispetto ai non manuali; tali eccessi di rischio si mantenevano dello stesso ordine

di grandezza utilizzando l'istruzione invece che la classe occupazionale ed erano crescenti nel tempo (76). Le malattie che risentono maggiormente di queste disuguaglianze variano in ragione del diverso profilo epidemiologico dei diversi Paesi: le malattie cardiovascolari sono più frequenti nell'Europa del Nord e rappresentano la causa più rilevante su cui si esprimono le disuguaglianze, mentre nei Paesi dell'Europa latina i tumori – ed in particolare quelli legati al consumo di alcol e all'abitudine al fumo – e le altre malattie, soprattutto quelle dell'apparato digerente, giocano un ruolo più importante (77-79). Tra le donne, invece, le disuguaglianze sono meno intense a causa dell'impatto preponderante del tumore della mammella, i cui principali fattori di rischio (la posticipazione dell'età al primo figlio e la riduzione del numero dei figli e della durata dell'allattamento) sono più frequenti nelle donne di alta posizione sociale. Negli anni Duemila, allargando l'orizzonte dei Paesi europei esaminati, si sono confermate le disuguaglianze nella mortalità dei Paesi dell'Europa a 15, che sono di intensità paragonabile tra loro, mentre si sono evidenziate disuguaglianze di intensità anche raddoppiata tra i Paesi dell'ex blocco sovietico (80), con notevoli differenze al loro interno, sia rispetto all'andamento temporale delle disuguaglianze (81) sia rispetto al peso relativo delle diverse cause di morte (82).

Analogamente alla mortalità, la morbosità riferita è più alta tra le persone di più bassa posizione socioeconomica, comunque sia misurata (83-84); e le disuguaglianze di morbosità sono rimaste piuttosto stabili nel tempo (85). Le persone meno istruite riportano una maggiore prevalenza di ictus, artrosi, diabete, disturbi al sistema nervoso, obesità e malattie cardiovascolari (86-89). A questo quadro si affianca anche un accesso ridotto alla prevenzione e all'assistenza specialistica da parte delle persone più svantaggiate (89-90).

Negli ultimi vent'anni, nei principali Paesi occidentali, si sono sviluppati studi per misurare le differenze socioeconomiche che determinano disuguaglianze nella salute e nell'accesso ai servizi di diagnosi e cura, anche in nazioni in cui il sistema di welfare e la sanità pubblica dovrebbero garantire esiti sanitari tendenzialmente indipendenti dalla condizione socioeconomica dell'individuo (91).

GLI INDICI DI DEPRIVAZIONE

La proposta di utilizzare degli indicatori socioeconomici di deprivazione per identificare e valutare le relazioni tra condizioni socioeconomiche e salute è ormai un dato assodato (92-93). Rispetto ai singoli fattori, gli indicatori di deprivazione hanno il vantaggio di descrivere lo stato socioeconomico (SES) prendendo in considerazione diverse dimensioni, seppur rimanendo sintetici e facilmente interpretabili (94). Tali indici sono in grado di

produrre una descrizione a livello geografico delle condizioni di salute di una popolazione. Lo stato socioeconomico è, infatti, considerato uno dei principali determinanti sociali, non solo dello stato di salute, ma anche della capacità di un individuo di seguire le indicazioni relative alla prevenzione ed alla terapia delle patologie (13). Approssimando lo stato socioeconomico individuale a quello dell'area di residenza permettono quindi di identificare popolazioni ad elevato rischio (92-93). Perché questi indicatori possano rappresentare bene le condizioni sociali ed economiche, occorre però scegliere un'area geografica sufficientemente piccola da rappresentare gruppi relativamente omogenei e poter stabilire categorie su base territoriale più aderenti possibili alle caratteristiche degli individui residenti (95). In Italia, la più piccola area amministrativa per cui sono disponibili dati ufficiali e indicatori è la sezione di censimento (popolazione media residente: 168 abitanti al Censimento del 2001), le cui informazioni vengono aggiornate con cadenza periodica.

La questione critica è come misurare la deprivazione a livello individuale e contestuale per valutarne l'influenza sui bisogni di salute e di assistenza sanitaria. L'epidemiologia, con l'apporto della sociologia, ha sperimentato da almeno tre decenni strumenti operativi e metodi di misura. Tuttavia permangono problemi di definizione e di costruzione pratica di misure di svantaggio sociale, sia in relazione al piano teorico e alla possibilità di identificare correttamente le "dimensioni" che si intendano misurare (validità teorica o di costruito), sia sul piano operativo (disponibilità dei dati, composizione di misure sintetiche, fonti di distorsione, validazione empirica). La definizione delle caratteristiche da rilevare e analizzare dipende dal contesto in osservazione e dalla disponibilità di dati, che solo raramente è data per tutti i singoli individui. Fanno eccezione gli studi campionari, per esempio, le indagini multiscopo sulla salute (96) oppure i flussi in cui si rilevino contemporaneamente la componente socioeconomica e gli esiti di salute (per esempio, il certificato di assistenza al parto, CeDAP).

È possibile in tali casi costruire indicatori semplici (istruzione, professione, condizioni abitative, composizione della famiglia) o compositi (classe sociale o indice di deprivazione). Gli indici compositi o sintetici sono da preferire per favorire il confronto nel tempo e nello spazio e perché permettono di catturare la componente relativa delle componenti socioeconomiche. Tramite i dati del censimento della popolazione e delle abitazioni è possibile calcolare molteplici indicatori, la cui selezione può avvenire con criteri di coerenza con la letteratura, confrontabilità nel tempo e nello spazio, in maniera tale che l'indice possa assumere un significato analogo nelle varie Regioni.

Gli indici di deprivazione sono strumenti utili per analizzare le disuguaglianze di salute ma possono essere costruiti con metodi tra loro diversi (68, 97-99), rendendo problematica la scelta dell'indice maggiormente valido ed affidabile per lo studio di un determinato fenomeno. La misura della deprivazione richiede, infatti, l'identificazione di due principali aspetti: quali indicatori saranno usati per costruire l'indice di deprivazione e come combinarli tra loro. Il criterio per la scelta dei diversi indicatori può variare a seconda dell'approccio teorico che sottende lo sviluppo metodologico dell'indice. In caso di approccio top-down, le variabili che compongono l'indice sono scelte secondo una definizione teorica della deprivazione e, in alcuni casi, secondo lo specifico scopo alla base del calcolo dell'indice di deprivazione senza nessuna considerazione delle implicazioni statistiche. Nell'approccio bottom-up, viene considerato un ampio gruppo di variabili, che coprono generalmente tutti o i maggiori aspetti delle caratteristiche demografiche e socioeconomiche della popolazione in studio, successivamente ridotte a un minor numero di variabili attraverso metodi statistici.

Altri importanti aspetti in grado di influenzare il calcolo degli indici di deprivazione sono: la disponibilità di informazioni (censimento nazionale, database locali); l'estensione territoriale dell'indice (calcolato per una nazione o un'area più piccola) ed il livello geografico a cui deve essere calcolato (sezione di censimento, Comune).

INDICI DI DEPRIVAZIONE ED OUTCOMES SANITARI

Le disuguaglianze di salute tra gruppi appartenenti a differenti condizioni socioeconomiche costituiscono una delle principali sfide in Sanità Pubblica (100). La mortalità e la percezione di un cattivo stato di salute sono maggiori nei gruppi con condizioni socioeconomiche più scadenti (101). Sono molteplici gli studi che hanno evidenziato un'associazione tra bassa condizione socioeconomica ed alcune patologie. Una revisione sistematica con meta-analisi nei diabetici di tipo 2 con differenti condizioni socioeconomiche (102) ha evidenziato maggiori livelli di emoglobina glicata nei soggetti con basso SES rispetto a quelli di SES elevato, suggerendo uno scarso controllo glicemico nei diabetici più svantaggiati. Lo studio di Empana e coll. (103) ha evidenziato una relazione inversa tra crescente livello di deprivazione e salute cardiovascolare, come definita dall'American Heart Association. Nei pazienti di SES inferiore, inoltre, il primo infarto si manifesta più precocemente rispetto a quelli di SES più elevato, con disabilità e diabete pre-infarto più frequenti ed un maggiore rischio di morte entro un anno (104). La deprivazione socioeconomica sembrerebbe aumentare anche la mortalità nei soggetti

maggiormente deprivati, sia nel breve che nel lungo termine, dopo chirurgia colon-rettale (105). Tassi più elevati di ricovero per cause collegate all'influenza sono stati riscontrati negli individui provenienti da sezione di censimento dove risiedono più persone che vivono sotto il livello di povertà (106).

Le ragioni per cui la deprivazione influenzi lo stato di salute ed i suoi outcomes potrebbe derivare dalla sua relazione con la distribuzione dei determinanti di salute. Uno studio comparativo tra 22 Paesi europei (80) ha evidenziato che, sebbene le disuguaglianze associate al SES siano ampiamente diffuse ovunque, la loro rilevanza è altamente variabile, in particolare in riferimento alla mortalità, suggerendo che tali variazioni possano essere attribuibili alle differenze nello stile di vita e nell'accesso alle cure sanitarie. A tale proposito, le coperture per la vaccinazione antinfluenzale possono essere considerate indicatori di disuguaglianze sanitarie e, di conseguenza, le persone che vivono nelle aree più povere dovrebbero essere destinatarie di maggiori sforzi per sensibilizzarli ad aderire alla vaccinazione (107).

Gli studi che hanno indagato il ruolo degli indici di deprivazione nell'adesione all'offerta della vaccinazione contro l'influenza sono molto limitati, almeno nel contesto italiano ed europeo (12, 14, 108-110). Una recente revisione sistematica sugli indici di deprivazione e la vaccinazione antinfluenzale nei soggetti considerati a maggior rischio di sviluppare le complicanze dell'infezione (15) ha evidenziato che negli individui residenti nelle aree maggiormente deprivate si sono registrati livelli di copertura vaccinale inferiori. Questo riscontro è ampiamente riportato nella maggior parte degli studi in letteratura, sebbene vada evidenziato che si tratti principalmente di indagini condotte nel Regno Unito (111-119). Tali considerazioni suggeriscono che i decision makers, prima di adottare provvedimenti sugli interventi di Sanità Pubblica, dovrebbero tenere in considerazione l'uso degli indici di deprivazione nell'ampio range dei determinanti di salute in grado di influenzare gli outcomes sanitari. Questo potrebbe proteggere, in particolar modo, i soggetti più fragili, sebbene vi siano alcuni aspetti problematici da valutare.

È importante ricordare che, quando si parla di deprivazione socioeconomica legata agli aspetti sanitari, non ci si riferisce solamente alla deprivazione materiale (cioè quella legata al reddito, alla capacità di acquisto di beni e/o servizi), ma anche a quella legata alla rete sociale che l'individuo può attivare per ricevere supporto per l'accesso alle cure o alle attività di prevenzione e al livello educativo/culturale che è in stretta relazione alla comprensione dei messaggi di salute e di utilizzo corretto dei servizi. In questo contesto, la deprivazione è intesa nel senso più ampio del termine, in quanto comprende la capacità dell'individuo di agire/reagire adeguatamente per il proprio benessere/salute, sia nella vita

quotidiana sia nei momenti di difficoltà, mobilitando tutte le risorse materiali e sociali a propria disposizione (influenzate dall'età). È pertanto più corretto usare il termine “indici di deprivazione socioeconomici sanitari” (93).

Il progetto Ministero della Salute - CCM

Nel 2015 il Ministero della Salute nell'ambito dei progetti del Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM) ha finanziato un progetto con l'obiettivo di proporre una strategia di promozione della vaccinazione influenzale finalizzata all'aumento della copertura vaccinale nella popolazione anziana tenendo conto degli indici di deprivazione, in particolare degli indici di deprivazione socioeconomici sanitari, delle principali caratteristiche socioeconomiche e dei bisogni informativi e formativi della popolazione anziana. Lo scopo principale era quello di aumentare la copertura vaccinale e, di conseguenza, ridurre i ricoveri ordinari o in emergenza correlati all'influenza (120). È stato previsto che l'obiettivo del progetto venisse raggiunto attraverso una serie di azioni:

- individuare i contesti di residenza dei sottogruppi di popolazione che hanno una adesione non adeguata alla vaccinazione
- caratterizzare tali sottogruppi di popolazione tramite l'uso di indicatori di deprivazione per predisporre azioni di sensibilizzazione specifiche
- programmare azioni strategiche per sensibilizzare i medici di medicina generale e tutti gli operatori sanitari a promuovere la vaccinazione e fornire loro mezzi di comunicazione adeguati.

Il progetto ha coinvolto dieci Unità operative (UO) distribuite su tutto il territorio nazionale: Cagliari, Ferrara, Firenze, Foggia, Genova, Palermo, Roma, Sassari, Siena, USSL 7-Veneto. Utilizzando i dati del censimento 2011, gli indici di deprivazione socioeconomici sanitari sono stati costruiti in base a una peculiare metodologia, standardizzata e già validata in altri studi della letteratura (93), per studiare i rapporti fra disuguaglianze socioeconomiche e aspetti associati alla salute e, in particolare, alla prevenzione. Un complesso processo di selezione ha portato a individuare un insieme di variabili differenti per ogni area, in grado di esprimere con maggior precisione le disuguaglianze socioeconomiche legate allo stato di salute. La popolazione è stata suddivisa in cinque gruppi di deprivazione (alta deprivazione, medio alta deprivazione, media deprivazione, medio bassa deprivazione, e bassa deprivazione). Gli indici di deprivazione socioeconomici sanitari sono stati messi in relazione all'adesione o meno all'offerta della vaccinazione contro l'influenza negli adulti dai 65 anni di età. La conoscenza delle caratteristiche dei sottogruppi di popolazione che non si vaccinano è

essenziale per guidare interventi di promozione della vaccinazione ed informare il personale sanitario che deve farsene carico. A supporto di questa metodologia, uno specifico programma dell'OMS incoraggia tale tipo di azione, che deve essere adattata alle peculiarità delle specifiche aree (121).

PARTE SPERIMENTALE

SCOPO DELLO STUDIO

La finalità dello studio è stata quella di valutare la copertura vaccinale per influenza nei soggetti che presentano condizioni di rischio per lo sviluppo di complicanze.

L'indagine è stata articolata in tre filoni:

- a. valutare la copertura vaccinale per influenza nella popolazione residente nel territorio dell'Azienda Unità Sanitaria Locale (AUSL) di Ferrara in cinque stagioni vaccinali consecutive (dal 2010/2011 al 2014/2015) per età, genere, condizione di rischio e Distretto di residenza
- b. valutare l'influenza degli indici di deprivazione nell'adesione alla vaccinazione antinfluenzale negli individui ultra-sessantacinquenni residenti nel Comune di Ferrara in cinque stagioni vaccinali consecutive (dal 2010/2011 al 2014/2015)
- c. valutare la copertura vaccinale per influenza in soggetti con una particolare condizione di rischio; sono stati indagati i soggetti con patologie croniche cardiovascolari residenti nel territorio dell'Azienda Unità Sanitaria Locale (AUSL) di Ferrara nelle cinque stagioni vaccinali consecutive (dal 2010/2011 al 2014/2015).

MATERIALI E METODI

Copertura vaccinale per influenza nel territorio dell'AUSL di Ferrara (stagioni vaccinali dal 2010/2011 al 2014/2015)

Popolazione in studio

La popolazione oggetto della ricerca è composta dall'intera popolazione residente sul territorio dell'AUSL di Ferrara nel periodo 2010-2015. Per il calcolo dei tassi di copertura vaccinale sono stati acquisiti i dati relativi alla popolazione residente suddivisa per età, genere e Comune di Residenza dal sito GeoDemo di ISTAT (122). Considerando che la stagione vaccinale si protrae dagli ultimi mesi di un anno ai primi di quello successivo, è stata valutata la popolazione residente al 1° gennaio 2011 per la stagione vaccinale 2010/2011, la popolazione residente al 1° gennaio 2012 per la stagione vaccinale 2011/2012, la popolazione residente al 1° gennaio 2013 per la stagione vaccinale 2012/2013, la popolazione residente al 1° gennaio 2014 per la stagione vaccinale 2013/2014, la popolazione residente al 1° gennaio 2015 per la stagione vaccinale 2014/2015.

Soggetti con patologie cardiovascolari croniche

L'individuazione dei pazienti con patologie cardiovascolari suscettibili di beneficiare dell'offerta attiva e gratuita della vaccinazione contro l'influenza rappresenta un problema di non facile soluzione non essendo prevista l'istituzione di un registro ad hoc che raccolga i soggetti con patologie cardiovascolari croniche. È stato costruito un apposito database a partire dal registro delle richieste di esenzione dal pagamento della compartecipazione alla spesa sanitaria per malattie croniche ricevute dal Dipartimento di Cure Primarie dell'AUSL di Ferrara nel periodo dal 1° gennaio 2010 al 31 dicembre 2014. Sono stati selezionati i codici relativi alle patologie cardiovascolari riportati in Tabella 3. Il sistema adottato per la registrazione delle richieste di esenzione dal pagamento della compartecipazione alla spesa sanitaria per malattie croniche non ha permesso di stabilire l'eventuale fruizione di esenzione negli anni precedenti, inoltre, nel 2010 e nel 2011, prevedeva la completa sovrascrittura dei dati presenti in memoria nel momento in cui un soggetto otteneva il rinnovo dell'esenzione. Per tale motivo il numero di esenzioni rilasciate nell'anno 2010 è estremamente esiguo. Negli anni successivi, eventuali duplicati

dovuti a richieste multiple presentate dallo stesso soggetto sono stati rimossi, mantenendo come data di rilascio quella della prima richiesta.

Classe esenzione	Codice	Descrizione
0031 Ipertensione arteriosa con danno d'organo	402	Cardiopatía ipertensiva
	403	Nefropatia ipertensiva
	404	Cardioneftropatia ipertensiva
	405.0	Ipertensione secondaria maligna
	362.11	Retinopatia ipertensiva
0A02 Aftezioni del sistema circolatorio – Malattie cardiache e del circolo polmonare	394	Malattie della valvola mitrale
	395	Malattie della valvola aortica
	396	Malattie delle valvole mitrale e aortica
	397	Malattie di altre strutture endocardiche
	414	Altre forme di cardiopatía ischemica cronica
	416	Malattia cardiopolmonare cronica
	417	Altre malattie del circolo polmonare
	424	Altre malattie dell'endocardio
	426	Disturbi della conduzione
	427	Aritmie cardiache
	745	Malformazioni del bulbo cardiaco e dei setti intracardiaci
	746	Altre malformazioni del cuore
	429.4	Disturbi funzionali successivi a chirurgia cardiaca
	V42.2	Organo o tessuto sostituito da trapianto: valvola cardiaca
	V43.3	Organo o tessuto sostituito con altri mezzi: valvola cardiaca
V45.0	Altri stati postchirurgici: stimolatore cardiaco in situ	
0B02 Aftezioni del sistema circolatorio – Malattie cerebrovascolari	433	Occlusione e stenosi delle arterie precerebrali
	434	Occlusione delle arterie cerebrali
	437	Altre malattie cerebrovascolari
0C02 Aftezioni del sistema circolatorio – Malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici	440	Aterosclerosi
	441.2	Aneurisma toracico
	441.4	Aneurisma addominale
	441.7	Aneurisma toracoaddominale
	441.9	Aneurisma dell'aorta sede non specificata
	442	Altri aneurismi dell'aorta sede non specificata
	444	Embolia e trombosi arteriose
	447.0	Fistola arterovenosa acquisita
	447.1	Stenosi di arteria
	447.6	Arterite non specificata
	452	Trombosi della vena porta
	453	Embolia e trombosi di altre vene
	459.1	Sindrome postflebitica
	557.1	Insufficienza vascolare cronica dell'intestino
	747	Altre malformazioni del sistema circolatorio
V43.4	Organo o tessuto sostituito con altri mezzi: vaso sanguigno	

Tabella 3. Codici di esenzione per patologie cardiovascolari selezionati.

Dati di copertura vaccinale

Sono stati raccolti i dati relativi alle vaccinazioni antinfluenzali somministrate per cinque stagioni vaccinali consecutive (dalla stagione 2010/2011 alla stagione 2014/2015) dai registri del Servizio Vaccinale dell'Igiene Pubblica del Dipartimento di Sanità Pubblica dell'AUSL di Ferrara. Nel registro informatizzato, per ogni vaccinazione somministrata sono riportati i dati anagrafici dei vaccinati comprensivi di data di nascita, genere, Comune e Distretto di residenza, luogo dove è stata effettuata la vaccinazione (ambulatorio di Igiene Pubblica, ambulatorio della Pediatria di Comunità, ambulatorio del Medico di Medicina Generale o del Pediatra di Libera Scelta, ambulatorio dell'Azienda Ospedaliera, altri servizi). L'organizzazione adottata nell'ambito dell'AUSL di Ferrara prevedeva che le vaccinazioni per i bambini a rischio dai zero ai quattordici anni potessero essere somministrate negli ambulatori della Pediatria di Comunità o, in alternativa, presso gli ambulatori del Pediatra di Libera Scelta; dai quindici anni di età, la vaccinazione poteva essere somministrata presso gli ambulatori dell'Igiene Pubblica o, in alternativa presso il Medico di Medicina Generale. Alcuni operatori del settore sanitario hanno effettuato la vaccinazione antinfluenzale direttamente presso la struttura dove lavoravano (ambulatorio dell'Azienda Ospedaliera, altri servizi). Per ciascuna delle stagioni vaccinali considerate, il test del Chi quadrato è stato applicato per confrontare i tassi di copertura vaccinale per genere, classe d'età e Distretto di residenza (Ovest, Centro-Nord, Sud-Est) e, esclusivamente nei soggetti con esenzione per patologia cronica cardiovascolare, anche per categoria della patologia (0A02 Affezioni del sistema circolatorio – Malattie cardiache e del circolo polmonare, 0B02 Affezioni del sistema circolatorio – Malattie cerebrovascolari, 0C02 Affezioni del sistema circolatorio – Malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici, 0031 Ipertensione arteriosa con danno d'organo, essere stato sottoposto ad intervento quale ad esempio, sostituzione e trapianto di valvola cardiaca, sostituzione di vaso sanguigno, posizione di stimolatore cardiaco) e durata dell'esenzione (fino ad un anno, da 1 a 4 anni, uguale o superiore a 5 anni, permanente). L'analisi di regressione logistica è stata applicata per valutare la differenza nelle coperture vaccinali (variabile dipendente) ponendo quali variabili indipendenti il genere, la fascia d'età (0-14 anni, 15-64 anni, uguale o maggiore di 65 anni), il Distretto di residenza, la categoria della patologia e la durata dell'esenzione. A causa della bassa numerosità di soggetti con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologia cardiovascolare rilasciata nel 2010, la stagione vaccinale 2010/2011 è stata esclusa dai confronti statistici. La significatività è stata fissata a 0,05.

Dati di mortalità

Per la validazione dell'indice di deprivazione socioeconomica e sanitaria, sono stati raccolti i dati di mortalità relativamente alle morti osservate per le principali cause e per le cause correlate al sistema respiratorio (Tabella 4) nel periodo 2010-2011 a livello di sezione di censimento nel territorio del Comune di Ferrara.

Sono stati inoltre acquisiti i dati di mortalità relativamente ai soggetti residenti nel territorio dell'AUSL di Ferrara nel periodo 2010-2015 per escludere gli eventuali deceduti dalla coorte di soggetti con patologie cardiovascolari croniche. Le informazioni sono state fornite dal Dipartimento di Sanità Pubblica dell'AUSL di Ferrara.

Cause di morte (periodo 2010-2015)	ICD-10
Tutte le cause	A00-Y89
Circolatorio	I00-I99
Respiratorio	J00-J99
Influenza e Polmonite	J10-J18
BPCO	J40-J47
Digerente	K00-K93
Diabete	E10-E14
Tutti i tumori maligni, escluso cute non melanoma (T.M.)	C00-C43, C46-C95
T.M. VADS	C00-C15
T.M. Stomaco	C16
T.M. Colon-Retto e n.a.s.	C18-C21, C26.0
T.M. Polmone	C33-C34
T.M. Mammella, donne	C50
T.M. Prostata	C61

Tabella 4. Cause di morte analizzate per la costruzione e validazione dell'indice di deprivazione.

Costruzione dell'indice di deprivazione

Per la costruzione degli indici di deprivazione socioeconomici sanitari, è stata utilizzata una metodologia consolidata a livello nazionale (93), impiegando una combinazione di tecniche statistiche bivariate e multivariate (123).

Sono stati considerati gli indicatori provenienti dal Censimento ISTAT della Popolazione e delle Abitazioni 2011, a livello di singola sezione di censimento per il territorio del Comune di Ferrara. Le variabili del Censimento sono state inizialmente verificate per eliminare l'eventualità di outliers nei dati e percentualizzate sulla base della popolazione dello studio.

Per la costruzione dell'indice di deprivazione socioeconomico sanitario sono stati costruiti quattordici database, realizzati con i dati aggregati di mortalità delle 1875 celle di censimento ISTAT del Comune di Ferrara secondo le cause di morte identificate dai codici ICD-10 riportati in precedenza. Per l'attribuzione di ogni singolo soggetto alla rispettiva cella di censimento ISTAT è stato necessario geo-referenziare il dato attraverso l'indirizzo di residenza dell'intera popolazione del Comune di Ferrara. Il numero di soggetti residenti nelle celle di censimento è cumulativo dell'intero periodo 2010-2015, ottenuto cioè dalla somma dei soggetti residenti nei singoli anni in studio. La popolazione è stata successivamente stratificata per genere e classe d'età (inferiore a 65 anni oppure uguale o superiore a 65 anni).

L'analisi della mortalità è stata condotta dividendo i database sopraccitati con lo scopo di definire, per ciascuna cella di censimento e per ciascuna causa di morte secondo la stratificazione per genere e classe d'età, la mortalità attesa e la mortalità osservata.

Per la mortalità attesa sono stati utilizzati i tassi della Regione Emilia-Romagna, osservati nel periodo 2011-2015 moltiplicati per il numero di soggetti residenti in ciascuna sezione di censimento, permettendo così di ottenere il numero assoluto di soggetti deceduti attesi nel periodo 2010-2015.

Per la mortalità osservata è stato realizzato un record linkage tra il Registro aziendale di mortalità dell'AUSL di Ferrara (anni 2010-2015) e le celle di censimento di residenza dei soggetti deceduti per le cause di morte analizzate nello studio, permettendo così di ottenere il numero reale di soggetti deceduti osservati nel periodo 2010-2015. Successivamente, si sono messe in relazione tutte le variabili percentualizzate con gli indici di mortalità generale standardizzati per età su base regionale (Standard Mortality Rates - SMR), tramite indice di correlazione di Pearson, ponendo a minore di 0,05 la significatività statistica della correlazione.

Sono state prese in considerazione solo le variabili che correlavano in maniera statisticamente significativa con gli SMR. Su di esse è stato applicato un test di tolleranza della collinearità (significatività statistica fissata a minore di 0,05), al fine di eliminare dal percorso di costruzione dell'indice tutte le variabili ISTAT risultanti eccessivamente collineari.

Sulle variabili rimaste è stata applicata un'analisi fattoriale delle componenti principali (con rotazione varimax delle componenti, al fine di ortogonalizzarle e renderle così indipendenti fra di loro). Sono state considerate solo le componenti con autovalore uguale o superiore a 1. Tali componenti esprimevano una parte consistente della varianza, ossia della variabilità della distribuzione delle caratteristiche socio-demografiche della

popolazione osservata e, quindi elemento-base per la costruzione finale dell'indicatore di deprivazione.

Quest'ultimo è stato calcolato come combinazione lineare delle componenti principali e la singola variabile così ottenuta è stata poi riparametrata con valori da 0 (massima deprivazione) a 100 (minima deprivazione). L'indice è stato calcolato a livello di sezione di Censimento per ogni area.

Oltre a tale variabile quantitativa, si è anche calcolata una variabile ordinale che esprimesse la deprivazione in gruppi di popolazione. Per mantenere il criterio della distribuzione normale della disuguaglianza nella popolazione, si è applicato l'algoritmo di Agnelli, Cadeiras, Tabak, Turner and Vander-Eijden (124), che ha permesso di classificare la deprivazione in gruppi di popolazione che si distribuiscono secondo un andamento normale o sufficientemente simile (significatività statistica fissata a minore di 0,05). Tali gruppi erano: 1 = alta deprivazione; 2 = medio alta deprivazione; 3 = media deprivazione; 4 = medio bassa deprivazione; 5 = bassa deprivazione.

Validazione dell'indice di deprivazione

L'indice ordinale di deprivazione, ottenuto secondo la procedura descritta in precedenza, è stato validato a livello socioeconomico e a livello sanitario.

Come indicato dalla letteratura, gli indici socioeconomici ISTAT utilizzati sono stati: l'indice di vecchiaia, ossia il rapporto fra popolazione di 65 anni e oltre e la popolazione fino a 14 anni, per 100; l'indice di dipendenza strutturale, ossia il rapporto tra la popolazione non attiva (fino a 14 anni e 65 anni e oltre) e la popolazione attiva (da 15 a 64 anni), per 100; l'indice di ricambio, ossia il rapporto tra la popolazione prossima al non essere attiva (60-64 anni) e la popolazione appena diventata attiva (15-19 anni), per 100; il tasso di attività, ossia il rapporto fra popolazione attiva e tutta la popolazione e i tassi di occupazione e disoccupazione.

Per la validazione sanitaria, sono stati utilizzati i dati di mortalità generale e per le principali cause di morte (Tabella 4), le cui relazioni con la deprivazione sono ben note e verificate in letteratura.

In entrambi i confronti si è utilizzata l'analisi della varianza con test F e test di linearità (fissando la significatività statistica a 0,05), al fine di valutare se gli andamenti ottenuti con la versione ordinale dell'indice corrispondevano adeguatamente a quanto è conosciuto in letteratura sulle relazioni tra disuguaglianza socioeconomica e sanitaria, variabili socioeconomiche e cause di morte.

Analisi statistica

I confronti statistici sono stati condotti tramite i software SPSS 19.0 e Stata 13.0.

RISULTATI

Copertura vaccinale per influenza nella popolazione residente nel territorio dell'AUSL di Ferrara (stagioni dal 2010/2011 al 2014/2015)

Le vaccinazioni somministrate nell'AUSL di Ferrara alla popolazione residente hanno mostrato un andamento altalenante. Nella prima stagione vaccinale esaminata (Tabella 5), le vaccinazioni erogate sono state complessivamente 71.166. L'anno successivo è stato registrato il numero più elevato (88.696) di vaccinazioni distribuite, successivamente le immunizzazioni sono diminuite per poi aumentare nuovamente. Nella stagione 2014/2015, è stato osservato il numero minore (68.496) di vaccinazioni somministrate.

	2010/2011		2011/2012		2012/2013		2013/2014		2014/2015	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Maschi	31.025	43,6	39.251	44,3	32.234	44,4	34.102	44,5	30.675	44,8
Femmine	40.123	56,4	49.431	55,7	40.298	55,6	42.587	55,5	37.821	55,2
n.d.	18	0,03	14	0,02						
Totale	71.166		88.696		72.532		76.689		68.496	

Tabella 5. Frequenze assolute e relative per genere delle vaccinazioni antinfluenzali somministrate nell'AUSL di Ferrara nelle stagioni vaccinali dal 2010-2011 al 2014-2015.

Per quanto riguarda il genere, oltre il 55% delle immunizzazioni è stato erogato nelle femmine in ciascuna delle stagioni vaccinali considerate.

Come riportato in Figura 7a, per il genere femminile, e Figura 7b, per il genere maschile, una quota marginale di vaccinazioni, inferiore al migliaio di unità, è stata somministrata a soggetti fino a 14 anni. L'andamento delle vaccinazioni in questa fascia d'età è risultato in costante diminuzione nel periodo indagato. In ciascuna delle stagioni vaccinali considerate, è stato vaccinato, in età pediatrica, un maggior numero di maschi rispetto alle femmine.

Negli adulti (15-64 anni) e negli anziani (over 65 anni), la quota più rilevante di vaccinazioni è stata erogata a soggetti di genere femminile. Il trend nelle cinque stagioni vaccinali esaminate ricalca le oscillazioni evidenziate a livello generale.

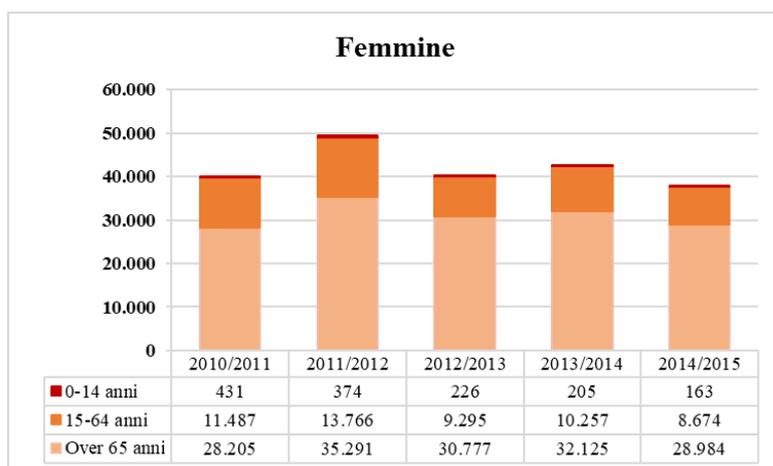


Figura 7a. Distribuzione per fascia d'età nel genere femminile delle vaccinazioni somministrate nell'AUSL di Ferrara nelle stagioni vaccinali dal 2010/2011 al 2014/2015.

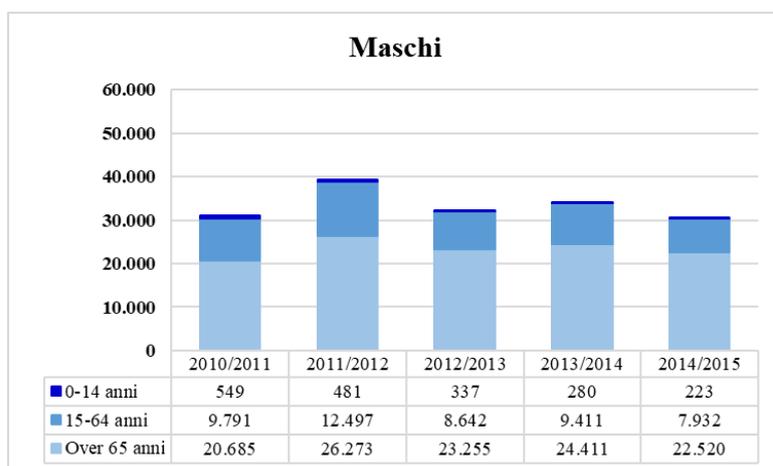


Figura 7b. Distribuzione per fascia d'età nel genere maschile delle vaccinazioni somministrate nell'AUSL di Ferrara nelle stagioni vaccinali dal 2010/2011 al 2014/2015.

La maggior parte delle vaccinazioni in tutte le stagioni vaccinali indagate è stata somministrata a individui con età uguale o superiore a 65 anni, appartenenti quindi ad una delle categorie di soggetti riconosciuti come maggiormente suscettibili di sperimentare le complicanze dell'infezione e destinatari dell'offerta attiva e gratuita del vaccino.

Il territorio dell'AUSL di Ferrara è articolato in tre Distretti. È stata quindi valutata la distribuzione delle vaccinazioni antinfluenzali erogate sulla base del Distretto di residenza del vaccinato (Figura 8).

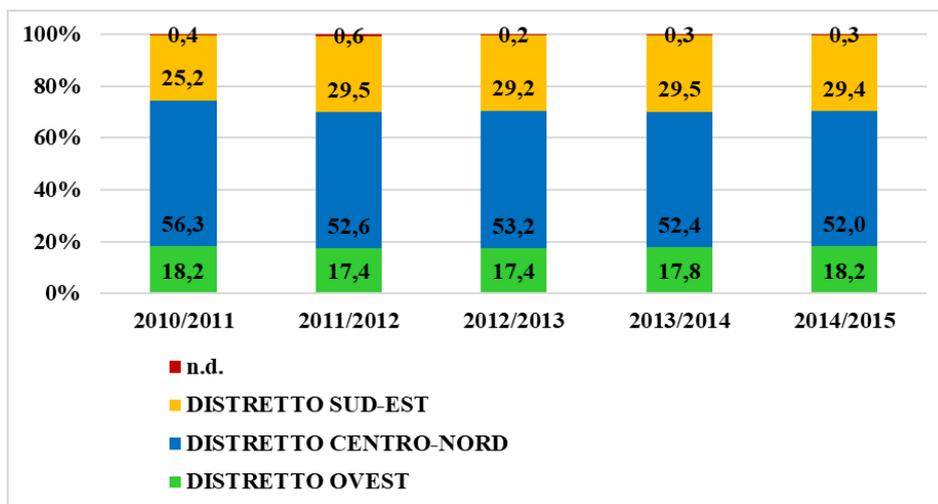


Figura 8. Percentuale di individui vaccinati nell'AUSL di Ferrara per Distretto di residenza nelle stagioni vaccinali dal 2010/2011 al 2014/2015.

Circa il 50% della popolazione dell'AUSL di Ferrara risiede nel Distretto Centro-Nord, sul cui territorio insiste anche il Comune capoluogo, mentre il Distretto con il minor numero di abitanti è quello Ovest. In analogia, la quota più elevata di vaccinazioni (oltre il 50%), in tutte le stagioni vaccinali considerate, è stata effettuata da individui residenti nel Distretto Centro-Nord. Circa un terzo delle immunizzazioni è stato somministrato a soggetti residenti nel Distretto Sud-Est e poco meno del 20% nel Distretto Ovest.

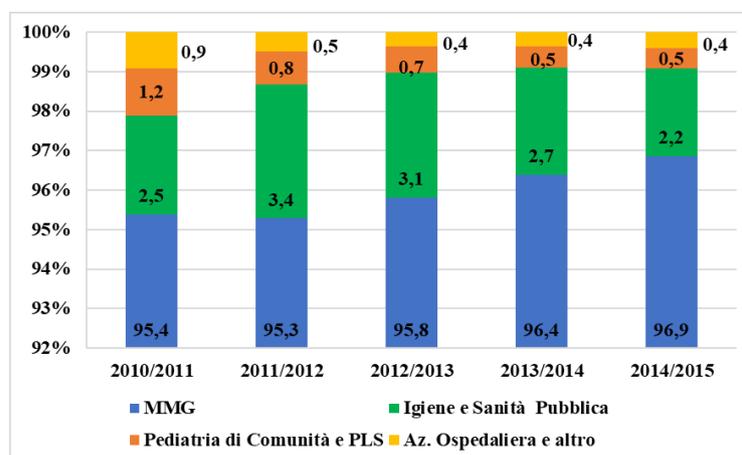


Figura 9. Percentuale di individui vaccinati nell'AUSL di Ferrara per luogo di somministrazione nelle stagioni vaccinali dal 2010/2011 al 2014/2015.

Per quanto riguarda la sede presso cui è stata somministrata la vaccinazione (Figura 9), in tutte le stagioni vaccinali considerate, oltre il 95% delle vaccinazioni è stato effettuato presso l'ambulatorio del Medico di Medicina Generale (MMG). È da rilevare che la percentuale di vaccinazioni effettuate dai MMG ha evidenziato un trend crescente negli

anni fino a giungere quasi al 97% nella stagione vaccinale 2014/2015. Una percentuale variabile dal 2 al 3% delle vaccinazioni è stata somministrata presso gli ambulatori del Servizio di Igiene e Sanità Pubblica del Dipartimento di Prevenzione dell'AUSL di Ferrara. Una quota variabile dall'1,2% nella stagione 2010/2011 con tendenza alla diminuzione fino allo 0,5% nelle stagioni 2013/2014 e 2014/2015 di vaccinazioni è stata somministrata negli ambulatori del Servizio di Pediatria di Comunità del Dipartimento Materno Infantile dell'AUSL di Ferrara.

Ad ogni individuo sottoposto a vaccinazione antinfluenzale è stata attribuita la motivazione per la somministrazione del vaccino (Figura 10). La principale motivazione è stata l'appartenenza alla categoria dei soggetti con età uguale o superiore a 65 anni, in proporzioni variabili dal 69,7% nella stagione 2010/2011 in aumento fino al 75,3% nella stagione 2014/2015. La seconda categoria di rischio per numerosità di soggetti vaccinati è quella degli individui con malattie croniche dell'apparato respiratorio, seguita dai soggetti con malattie croniche dell'apparato cardiocircolatorio, dagli individui con diabete e altre malattie metaboliche (compresa l'obesità) e dai soggetti con neoplasia.

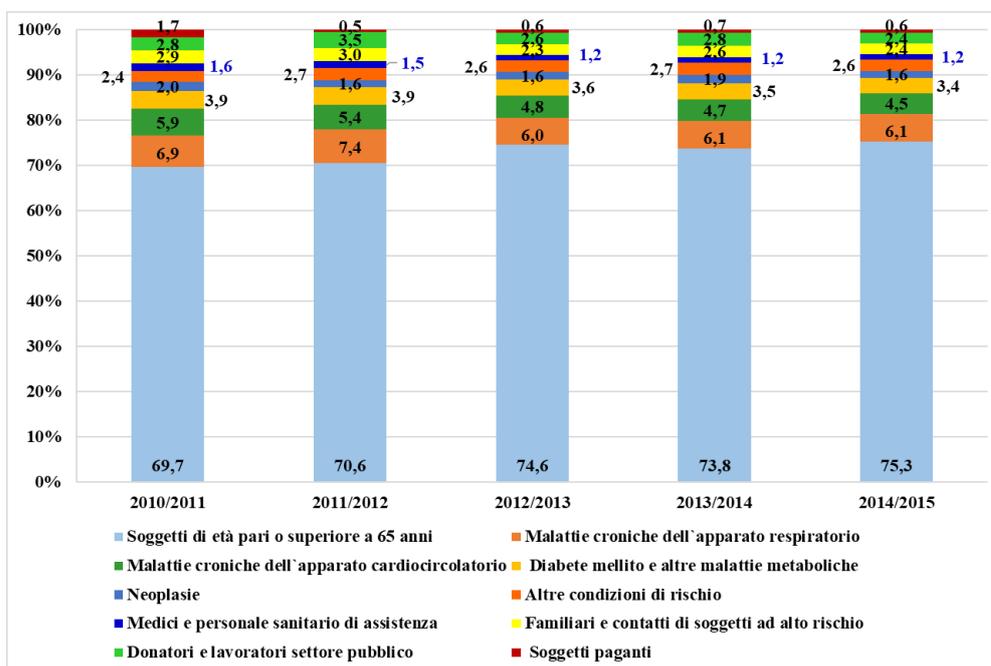


Figura 10. Distribuzione per categoria di rischio degli individui vaccinati nell'AUSL di Ferrara nelle stagioni vaccinali dal 2010/2011 al 2014/2015.

Circa il 3% dei soggetti vaccinati per ciascuna delle stagioni considerate era un familiare o contatto di un soggetto ad alto rischio di sviluppare le complicanze dell'infezione. Purtroppo solo una piccola quota di vaccinazioni ha riguardato il personale sanitario. Solo

L'1,6% degli individui vaccinati nella stagione 2010/2011 apparteneva a tale categoria per diminuire progressivamente negli anni successivi sino all'1,2% nella stagione 2014/2015. L'andamento delle coperture vaccinali per influenza per fascia d'età nelle stagioni vaccinali dal 2010/2011 al 2014/2015 è riportato in Figura 11.

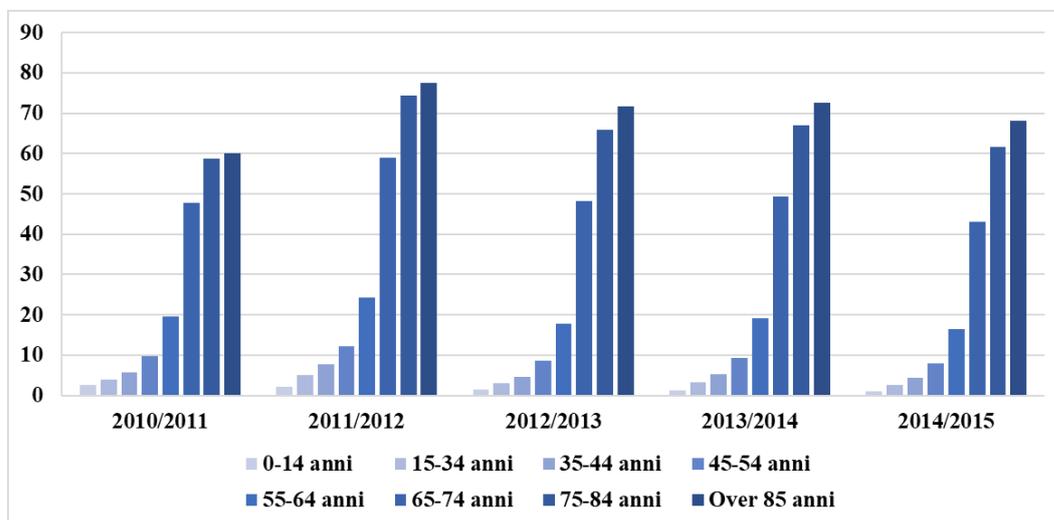


Figura 11. Copertura vaccinale per fascia d'età nell'AUSL di Ferrara nelle stagioni vaccinali dal 2010/2011 al 2014/2015.

Le coperture vaccinali sono risultate progressivamente crescenti all'aumentare dell'età e pressoché raddoppiate rispetto agli adulti di 55-64 anni dopo il compimento del sessantacinquesimo anno d'età. L'adesione alla vaccinazione antinfluenzale ha evidenziato un ulteriore trend di crescita nei soggetti anziani fino a raggiungere i valori più elevati negli individui con età superiore a 85 anni. Nonostante questa tendenza, il valore di copertura raccomandato del 75% è stato raggiunto solamente nei soggetti dagli 85 anni e unicamente nella stagione vaccinale 2011/2012.

Distinguendo i tassi di copertura vaccinale, oltre che per fascia d'età, per genere (Figura 12), è possibile apprezzare che in nessuna delle stagioni vaccinali considerate nello studio è stato raggiunto l'obiettivo di copertura del 75% dei soggetti di età uguale o superiore a 65 anni, sia nel genere maschile che in quello femminile. In tutte le stagioni vaccinali, i tassi di copertura nei maschi over 65 anni sono risultati superiori rispetto al genere femminile, con un tasso medio nel periodo pari a 59,9% nei maschi e 57,5% nelle femmine. Il confronto tra generi ha evidenziato una differenza statisticamente significativa ($p < 0,0001$) in tutte le stagioni vaccinali considerate.

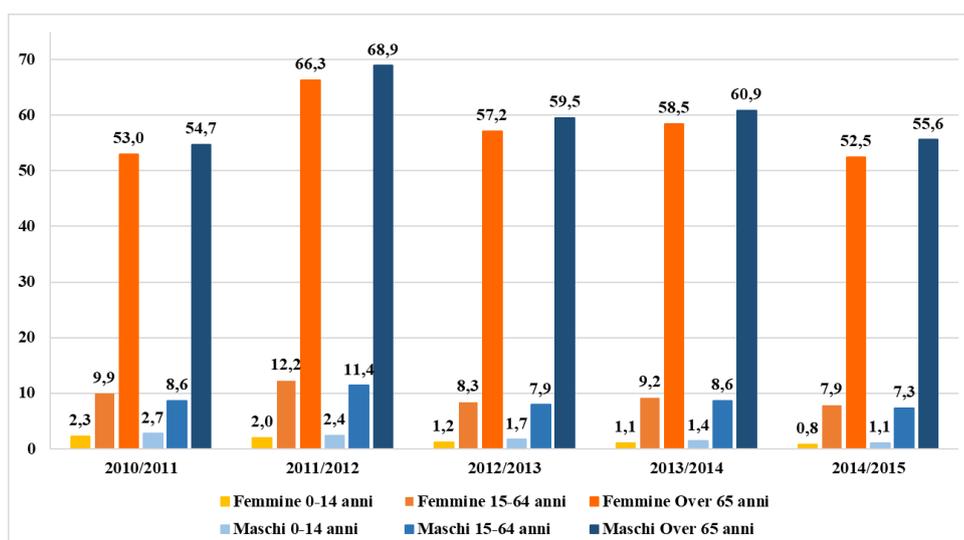


Figura 12. Copertura vaccinale per fascia d'età e per genere nell'AUSL di Ferrara nelle stagioni vaccinali dal 2010/2011 al 2014/2015.

Nella fascia d'età compresa tra i 15 e i 64 anni invece la copertura vaccinale nelle femmine è risultata superiore a quella registrata nel genere maschile, con differenze significative ($p < 0,0001$) in tutte le stagioni vaccinali. Il tasso medio nel periodo è risultato pari a 9,5% nelle femmine e 8,8% nei maschi. Nella fascia pediatrica, sono stati nuovamente i soggetti di genere maschile a ricorrere in misura maggiore rispetto alle femmine alla vaccinazione antinfluenzale con differenze significative ($p < 0,007$). Il tasso medio nel periodo è stato pari a 1,9% nei maschi e 1,5% nelle femmine.

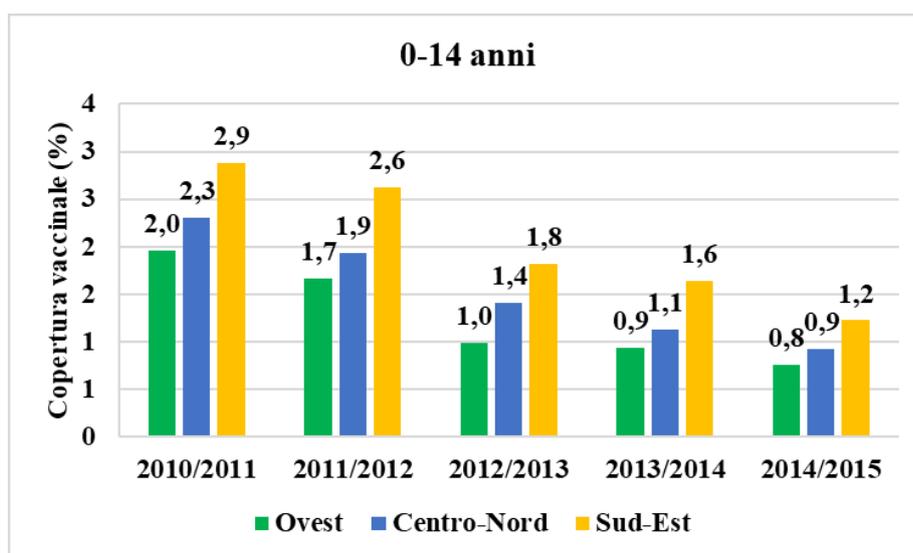


Figura 13. Copertura vaccinale per Distretto di residenza nella popolazione pediatrica nelle stagioni vaccinali dal 2010/2011 al 2014/2015.

Il Distretto che, in tutte le stagioni vaccinali considerate, ha fatto registrare i tassi di copertura più elevati nella fascia pediatrica (Figura 13) è il Distretto Sud-Est, con differenze significative rispetto al Distretto Ovest ($p < 0,0001$) e al Distretto Centro-Nord ($p < 0,014$). Tuttavia, nel Distretto Sud-Est i tassi di copertura sono andati progressivamente calando dal 2,9% nella stagione 2010/2011 all'1,2% nella stagione vaccinale 2014/2015. Analogamente negli altri due Distretti è stato registrato lo stesso andamento in diminuzione. I tassi di copertura inferiori, in tutte le stagioni vaccinali oggetto dello studio, sono stati riscontrati nei residenti nel Distretto Ovest (dal 2,0% nella stagione vaccinale 2010/2011 allo 0,8% nella stagione vaccinale 2014/2015), mentre nel Distretto Centro-Nord si sono osservati valori intermedi. Le differenze tra Distretto Ovest e Distretto Centro-Nord sono risultate significative solo nella stagione vaccinale 2012/2013, nella quale il Distretto Centro-Nord ha registrato coperture vaccinali maggiori rispetto a quello Ovest (1,4% vs. 1,0%; $p = 0,002$). Nelle altre stagioni vaccinali, le differenze non sono risultate statisticamente significative.

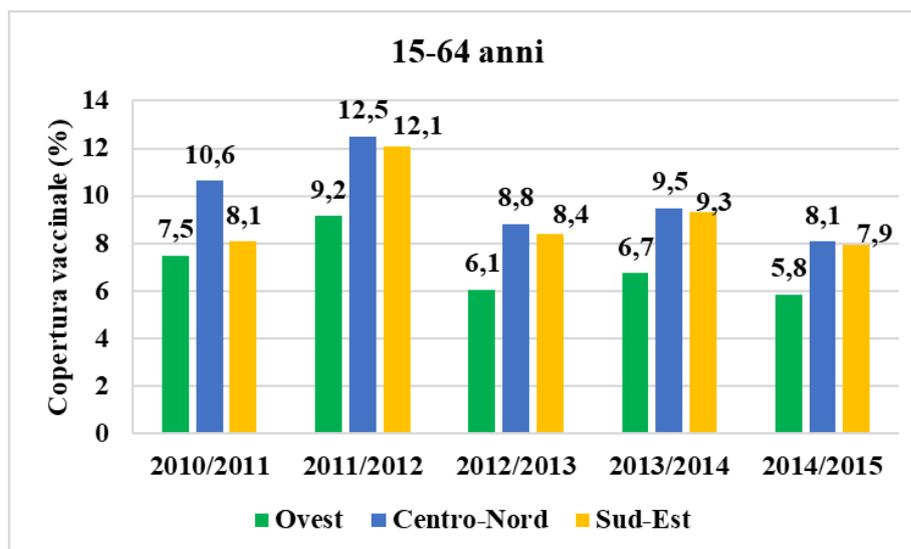


Figura 14. Copertura vaccinale per Distretto di residenza nella popolazione dai 15 ai 64 anni nelle stagioni vaccinali dal 2010/2011 al 2014/2015.

I tassi di copertura nella fascia d'età dai 15 ai 64 anni suddivisi per Distretto di residenza (Figura 14) hanno evidenziato i livelli più elevati di copertura nei residenti nel Distretto Centro-Nord rispetto ai residenti negli altri Distretti, in tutte le stagioni vaccinali considerate. In questa fascia d'età l'andamento delle coperture è stato altalenante in tutti i Distretti. I minori tassi di copertura, in tutte le stagioni vaccinali oggetto dello studio, sono stati riscontrati nei residenti nel Distretto Ovest (dal 9,2% nella stagione 2011/2012 al

5,8% nella stagione vaccinale 2014/2015), mentre nel Distretto Sud-Est si sono osservati valori molto simili a quelli dei residenti nel Distretto Centro-Nord, seppur inferiori e con differenze significative solo nelle prime tre stagioni vaccinali (10,6% nel Distretto Centro-Nord vs. 8,1% nel Distretto Sud-Est, $p < 0,0001$ nella stagione vaccinale 2010/2011; 12,5% nel Distretto Centro-Nord vs. 12,1% nel Distretto Sud-Est, $p = 0,009$ nella stagione vaccinale 2011/2012; 8,8% nel Distretto Centro-Nord vs. 8,4% nel Distretto Sud-Est, $p = 0,005$ nella stagione vaccinale 2012/2013). Le differenze tra Distretto Ovest e gli altri due Distretti risultano significative in tutte le stagioni vaccinali ($p < 0,0001$).

Nelle stagioni vaccinali dal 2010/2011 al 2014/2015 in nessuno dei Distretti dell'AUSL di Ferrara è stato raggiunto l'obiettivo di vaccinare il 75% degli adulti di età uguale o superiore a 65 anni (Figura 15).

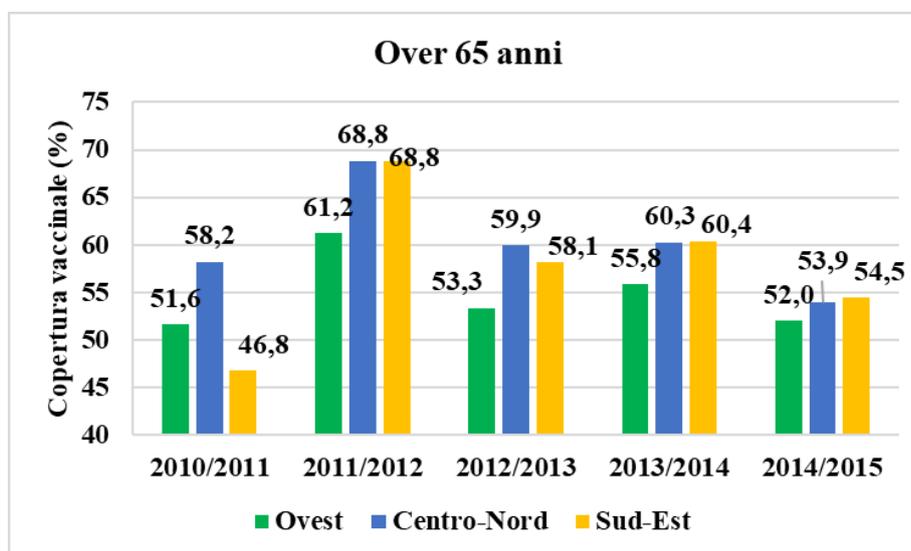


Figura 15. Copertura vaccinale per Distretto di residenza nella popolazione di età uguale o superiore a 65 anni nelle stagioni vaccinali dal 2010/2011 al 2014/2015.

I tassi di copertura più elevati sono stati raggiunti nella stagione 2011/2012, in cui il 68,8% dei residenti del Distretto Centro-Nord e del Distretto Sud-Est di età superiore o uguale a 65 anni. Nel Distretto Ovest la copertura vaccinale è rimasta quasi invariata con valori di poco superiori al 50% in tutte le stagioni, ad eccezione di quella del 2011/2012 che ha fatto registrare il valore massimo del 61,2%. Nelle stagioni vaccinali dal 2010/2011 al 2012/2013, i tassi di copertura dei residenti nel Distretto Centro-Nord sono stati superiori rispetto a quelli dei residenti nel Distretto Sud-Est, mentre a partire dalla stagione 2013/2014 la copertura più elevata è stata registrata nei residenti del Distretto Sud-Est

(60,4% nella stagione 2013/2014 e 54,5% nella stagione 2014/2015). Tuttavia le differenze tra Distretto Centro-Nord e Sud-Est risultano significative solo nella stagione 2010/2011 (58,2% nel Distretto Centro-Nord vs. 46,8% nel Distretto Sud-Est, $p < 0,0001$) e nella stagione 2012/2013 (59,9% nel Distretto Centro-Nord vs. 58,1% nel Distretto Sud-Est, $p < 0,0001$). Le differenze tra Distretto Ovest e gli altri due Distretti risultano significative in tutte le stagioni vaccinali ($p < 0,0001$).

Copertura vaccinale negli ultrasessantacinquenni e deprivazione

Le variabili che sono risultate essere associate alle disuguaglianze socioeconomiche e sanitarie della popolazione residente nel Comune di Ferrara sono riportate nella Tabella 6. Si tratta prevalentemente di aspetti che fanno riferimento a fattori legati all'invecchiamento della popolazione, come l'indice di vecchiaia, l'indice di dipendenza strutturale, la percentuale di famiglie unipersonali composte da individui di età uguale o superiore a 65 anni. I fattori considerati sono in grado di spiegare il 62,3% della varianza presente nella popolazione.

Fattore 1 = 29,8%	Fattore 2 = 19,8%	Fattore 3 = 12,7%
% percettori di reddito da lavoro o capitale	% famiglie 2 componenti	% edifici ad uso residenziale con stato di conservazione mediocre
% vedovi/e		% abitazioni con cucinino
Indice di dipendenza strutturale		
Indice di vecchiaia		
% famiglie unipersonali 65+		
% licenza elementare		
Varianza totale spiegata = 62,3%		

Tabella 6. Variabili che costituiscono l'indice di deprivazione socioeconomica e sanitaria nei residenti nel Comune di Ferrara (organizzate in fattori tramite l'analisi delle componenti principali).

La popolazione residente nel Comune di Ferrara è stata successivamente classificata in cinque gruppi di deprivazione socioeconomica e sanitaria (Tabella 7). Il fenomeno della deprivazione ha assunto nella popolazione l'andamento tipico della distribuzione normale. La quota maggiore di popolazione (37,1%) è risultata vivere in una condizione di equilibrio, circa il 28% della popolazione si trovava in una condizione di benessere (21%

in condizione di deprivazione medio bassa e 7,4% in condizione di bassa deprivazione), mentre il 23,1% degli abitanti è stato classificato a medio alta deprivazione e l'11,3% ad alta deprivazione.

Gruppi di deprivazione	Popolazione residente (2010-2015)		
	Popolazione residente totale		Over65
	N	%	%
Alta deprivazione	14.986	11,3	53,7
Medio alta deprivazione	30.682	23,1	39,0
Media deprivazione	49.151	37,1	30,5
Medio bassa deprivazione	27.858	21,0	22,4
Bassa deprivazione	9.868	7,4	12,5
Totale	132.545	100,0	31,6

Tabella 7. Composizione della popolazione residente nel Comune di Ferrara per gruppo di deprivazione (anni 2010-2015).

Considerando solamente i residenti ultrasessantacinquenni che rappresentavano il 31,6% dei residenti nel Comune di Ferrara, è emerso che quasi il 54% dei soggetti ad alta deprivazione ed il 39% di quelli a medio alta deprivazione era costituito da individui di età superiore o uguale a 65 anni.

La validazione socioeconomica (Figura 16) ha evidenziato un'elevata concentrazione di soggetti anziani nei gruppi a maggior livello di deprivazione, come indicato dai valori elevati dell'indice di vecchiaia e dell'indice di dipendenza strutturale.

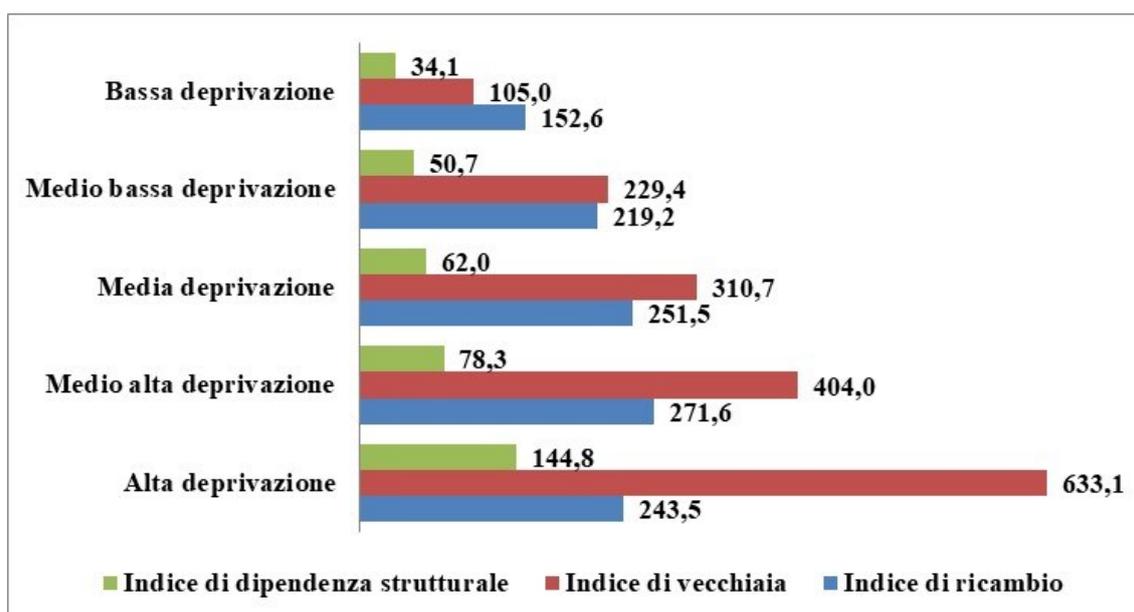


Figura 16. Validazione socioeconomica dell'indice di deprivazione.

La validazione sanitaria ha analizzato la deprivazione in relazione alla mortalità generale e per grandi gruppi di cause. Oltre alla mortalità per cause dovute a patologie a carico dell'apparato circolatorio e respiratorio, sono state prese in considerazione anche la mortalità per diabete mellito, broncopatia cronica ostruttiva, influenza e polmonite. In Tabella 8 sono riportati i valori dei rapporti standardizzati di mortalità (SMR) ed i relativi intervalli di confidenza. Sia per la mortalità per tutte le cause che per le singole cause di morte prese in esame, è stato evidenziato un trend crescente all'aumentare del livello di deprivazione. Per tutte le cause di morte indagate, l'aumento della mortalità ha mostrato un andamento lineare, sempre risultato significativo.

Gruppi di deprivazione	SMR	I.C. 95%	SMR	I.C. 95%	SMR	I.C. 95%
	<i>Mortalità generale</i>		<i>Diabete mellito</i>		<i>Circolatorio</i>	
Alta deprivazione	2,25	2,15-2,35	2,11	1,50-2,72	2,46	2,28-2,64
Medio alta deprivazione	1,46	1,41-1,52	1,96	1,55-2,37	1,64	1,54-1,74
Media deprivazione	1,07	1,03-1,11	1,19	0,94-1,44	1,07	1,01-1,14
Medio bassa deprivazione	0,82	0,78-0,87	0,53	0,31-0,76	0,77	0,70-0,85
Bassa deprivazione	0,47	0,42-0,53	0,40	0,08-0,73	0,39	0,30-0,48
Totale	1,20	1,17-1,22	1,27	1,11-1,43	1,25	1,20-1,29
Trend:	<i>p<0,05 lineare</i>		<i>p<0,05 lineare</i>		<i>p<0,05 lineare</i>	

Gruppi di deprivazione	SMR	I.C. 95%	SMR	I.C. 95%	SMR	I.C. 95%
	<i>Respiratorio</i>		<i>Influenza e polmonite</i>		<i>BPCO</i>	
Alta deprivazione	2,32	1,94-2,71	2,37	1,66-3,08	2,09	1,55-2,62
Medio alta deprivazione	1,14	0,95-1,32	1,36	0,99-1,74	0,97	0,72-1,23
Media deprivazione	0,73	0,62-0,85	0,81	0,58-1,03	0,71	0,53-0,88
Medio bassa deprivazione	0,61	0,47-0,75	0,70	0,42-0,98	0,49	0,30-0,68
Bassa deprivazione	0,19	0,06-0,32	0,24	0,00-0,51	0,10	0,00-0,25
Totale	0,94	0,86-1,02	1,04	0,89-1,20	0,83	0,71-0,94
Trend:	<i>p<0,05 lineare</i>		<i>p<0,05 lineare</i>		<i>p<0,05 lineare</i>	

Tabella 8. Validazione sanitaria dell'indice di deprivazione socioeconomica e sanitaria dei residenti nel Comune di Ferrara.

I rapporti standardizzati di mortalità degli individui che appartengono alle categorie a deprivazione alta e medio alta hanno evidenziato valori sempre superiori rispetto a quello registrato nella popolazione generale.

La Figura 17 riporta la distribuzione grafica dell'indice di deprivazione socioeconomica e sanitaria del Comune di Ferrara per gli anni 2010-2015. Le unità di censimento sono evidenziate in colori differenti a seconda del grado di deprivazione socioeconomica e

sanitaria dei residenti. Le aree grigie corrispondono a zone in cui i residenti si trovano in una condizione di equilibrio, definita di deprivazione media. Le unità di censimento i cui residenti si trovano in una posizione di benessere sono riportate in verde, più chiaro per indicare gli individui con deprivazione medio bassa e più scuro ad indicare gli individui con bassa deprivazione. Analogamente le aree colorate in rosso indicano che i residenti appartengono alla categoria dei soggetti con alta deprivazione, mentre quelle in arancione rappresentano le aree in cui risiedono individui con deprivazione medio bassa. Le aree bianche, non classificate, corrispondono a zone verdi, non popolate.

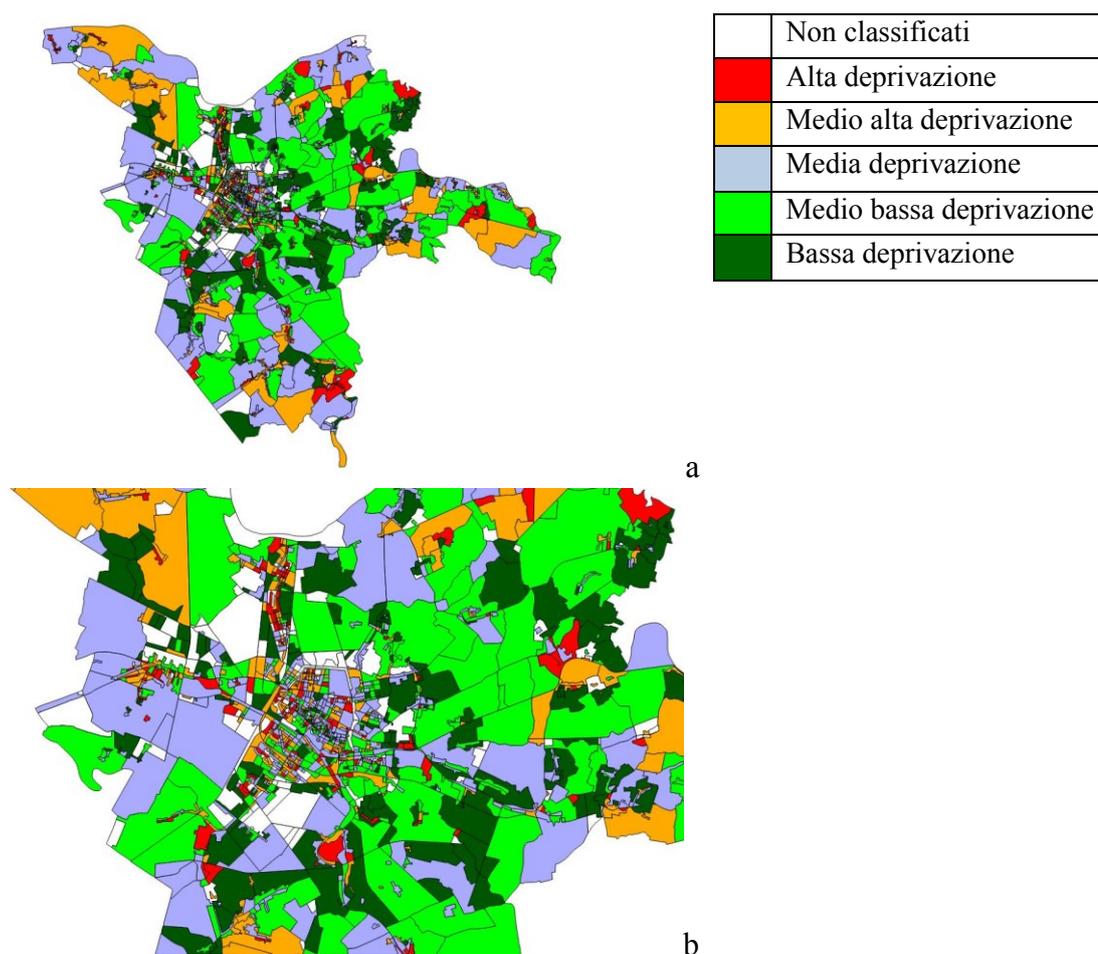


Figura 17. Mappa della deprivazione socioeconomica e sanitaria nel Comune di Ferrara (a) e focus sul centro (b) negli anni 2010-2011.

La maggior parte del territorio del Comune di Ferrara è risultato composto da ampie zone i cui residenti si trovano in una condizione di deprivazione medio bassa o bassa, in particolar modo nell'area ad est. Zone di deprivazione medio alta sono risultate collocate ai margini dell'area del Comune, mentre piccole aree di alta deprivazione sono apparse

localizzate sia nelle zone più esterne del Comune, rappresentate da aree rurali, che nel pieno del centro cittadino, all'interno delle Mura che lo delimitano.

Le coperture per la vaccinazione antinfluenzale nei residenti nel Comune di Ferrara di età uguale o superiore a 65 anni classificati per livello di deprivazione socioeconomica e sanitaria nel periodo 2010-2015 sono riportate in Figura 18. In nessuna delle cinque categorie di deprivazione è stata raggiunta la copertura del 75% fissata come obiettivo per le categorie a rischio di sviluppare le complicanze dell'infezione. I livelli di copertura vaccinale inferiori sono stati raggiunti nelle due categorie agli estremi della classificazione della deprivazione socioeconomica e sanitaria.

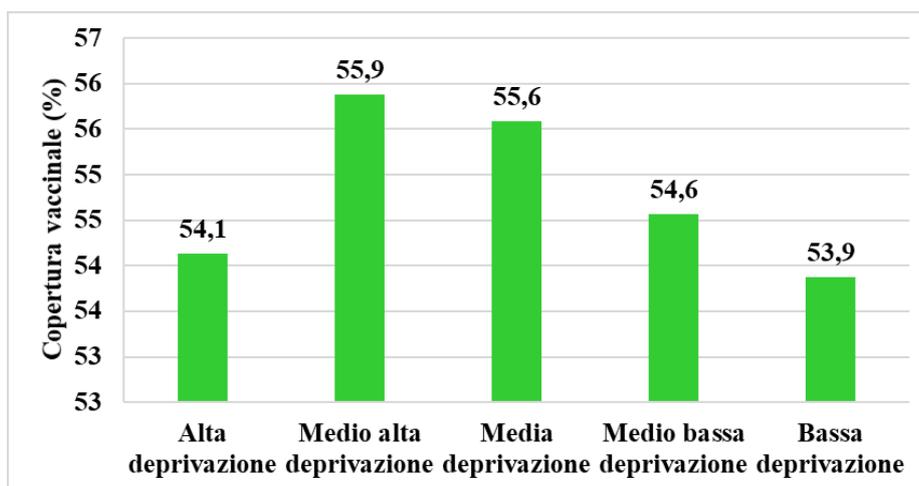


Figura 18. Copertura vaccinale per influenza nei soggetti di età uguale o superiore a 65 anni residenti nel Comune di Ferrara (2010-2015) per classe di deprivazione.

Il valore di copertura minimo è stato raggiunto negli anziani appartenenti alla categoria di bassa deprivazione socioeconomico e sanitaria (53,9%) e solo leggermente più alto è il valore ottenuto nella categoria degli anziani ad alta deprivazione socioeconomica e sanitaria (54,1%). La copertura più elevata (55,9%) è stata raggiunta negli anziani con deprivazione medio alta.

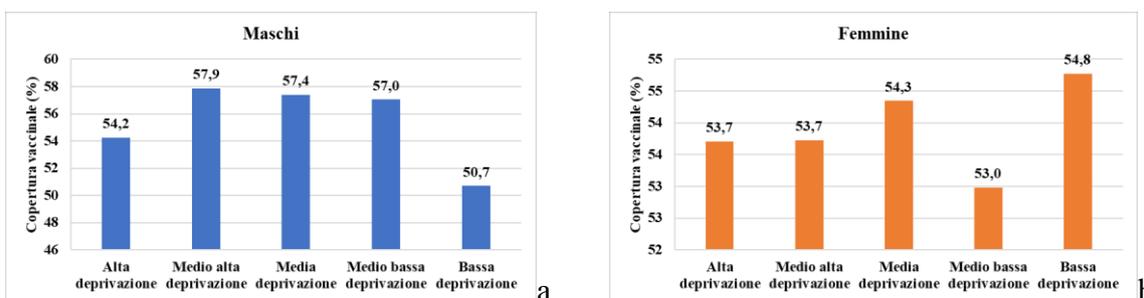


Figura 19. Copertura vaccinale per influenza nei soggetti di età uguale o superiore a 65 anni residenti nel Comune di Ferrara (2010-2015) per classe di deprivazione nel genere maschile (a) e femminile (b).

Considerando le coperture vaccinali nel genere maschile, si evidenzia un andamento sovrapponibile a quanto riscontrato nella popolazione generale (Figura 19a) con i valori più bassi registrati nelle classi estreme ad alta e bassa deprivazione socioeconomica e sanitaria (50,7% nei maschi con bassa deprivazione e 54,2% nei maschi con alta deprivazione). La copertura più elevata (57,9%) è stata raggiunta nei maschi con medio alta deprivazione socioeconomica e sanitaria. Le coperture per la vaccinazione antinfluenzale nelle femmine sono inferiori rispetto ai maschi. Il valore più elevato è stato registrato nelle femmine con bassa deprivazione (54,8%), mentre quello più basso nelle femmine con medio bassa deprivazione (53,0%). L'analisi statistica (ANOVA) per gruppi di deprivazione ha mostrato un andamento decrescente significativo della copertura media vaccinale all'aumentare della deprivazione socioeconomica e sanitaria nella popolazione generale e nei maschi, ma non nelle femmine con una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$).

Variabili socioeconomiche con coefficiente di Pearson (p value)					
Maschi		Femmine		Popolazione generale	
% celibi	-0,071 (0,005)	% licenza elementare	-0,069 (0,006)	% celibi/nubili	0,047 (0,041)
% vedovi	0,063 (0,014)	% analfabeti	-0,063 (0,013)	% coniugati	-0,047 (0,048)
% diploma di scuola secondaria superiore	-0,058 (0,023)	% non appartenenti alle forze lavoro	-0,047 (0,045)	% diploma di scuola secondaria superiore	-0,046 (0,061)
% stranieri e apolidi residenti in Italia	-0,055 (0,033)	% stranieri e apolidi residenti in Italia	0,076 (0,003)	% casa di proprietà	-0,067 (0,007)
% lavoratori dipendenti	0,055 (0,033)	% casa di proprietà	-0,074 (0,003)	% famiglie di 4 componenti	-0,067 (0,007)
		% famiglie di 4 componenti	-0,084 (0,001)	% famiglie di 5 componenti	-0,057 (0,023)
		% lavoratori dipendenti	0,136 ($<0,0001$)	% lavoratori dipendenti	0,124 ($<0,0001$)
		% imprenditori	-0,057 (0,025)	% famiglie monogenitoriali	0,073 (0,003)
		% famiglie monogenitoriali	0,052 (0,039)		
		% famiglie monogenitoriali con figli sotto i 15 anni	0,047 (0,044)		

Tabella 9. Variabili socioeconomiche che hanno influenzato i tassi di vaccinazione per l'influenza nei residenti nel Comune di Ferrara di età uguale o superiore a 65 anni per genere (2010-2015).

In aggiunta ai fattori che compongono l'indice di deprivazione socioeconomica e sanitaria, le variabili socioeconomiche in grado di favorire o allontanare dalla vaccinazione antinfluenzale nella popolazione di età uguale o superiore a 65 anni residente nel Comune di Ferrara (anni 2010-2015) sono riepilogate nella Tabella 9. Nei maschi, l'essere celibe, possedere un diploma di scuola secondaria superiore, essere straniero o apolide residente in Italia sono i fattori che sono risultati sfavorire la vaccinazione, mentre essere vedovo e lavoratore dipendente sono i fattori che hanno favorito l'adesione alla vaccinazione. Nelle femmine, i fattori che si sono rivelati in grado di condizionare positivamente la copertura vaccinale per influenza sono stati l'essere straniera o apolide residente in Italia, essere una lavoratrice dipendente, vivere in una famiglia monogenitoriale e vivere in una famiglia monogenitoriale con figli sotto i 15 anni. I fattori che sono risultati sfavorire l'adesione alla vaccinazione sono stati essere analfabeta, possedere la licenza elementare, possedere la casa di proprietà, vivere in una famiglia di 4 componenti, lavorare come imprenditrice. Nella popolazione generale, essere coniugato, possedere il diploma di scuola secondaria superiore, vivere in una casa di proprietà ed appartenere ad una famiglia numerosa (4-5 componenti) si sono dimostrati essere i fattori che sfavoriscono l'adesione alla vaccinazione antinfluenzale.

L'indice di deprivazione socioeconomica e sanitaria è stato applicato per mettere in luce i fattori in grado di favorire oppure ostacolare la vaccinazione antinfluenzale negli anziani a partire dai 65 anni di età in relazione all'appartenenza a diverse categorie di deprivazione (Tabella 10). Negli individui con bassa deprivazione socioeconomica e sanitaria essere proprietario della casa in cui si vive è risultato essere un fattore che contrasta l'adesione alla vaccinazione antinfluenzale che è, invece, favorita dall'essere lavoratore dipendente. Nella categoria con medio bassa deprivazione socioeconomica e sanitaria sono stati riscontrati quali fattori in grado di favorire l'adesione alla vaccinazione antinfluenzale l'essere celibe o nubile, possedere un diploma di licenza media inferiore, appartenere alla forza lavoro, essere occupati, essere lavoratori in proprio, essere straniero o apolide residente in Italia. In questa categoria di deprivazione socioeconomica e sanitaria, l'essere vedovo e non appartenere alla forza lavoro sono risultati essere i fattori che ostacolano l'adesione all'offerta della vaccinazione antinfluenzale. I soggetti ultrasessantacinquenni che vivono in una condizione di equilibrio (deprivazione socioeconomica e sanitaria media) si sono mostrati più propensi a sottoporsi alla vaccinazione antinfluenzale se non coniugati, lavoratori dipendenti, appartenenti a famiglie monogenitoriali, appartenenti a famiglie di quattro componenti. L'adesione alla vaccinazione è risultata ostacolata nei soggetti coniugati e appartenenti a famiglie di due componenti. Per quanto riguarda gli

anziani che si trovavano in una condizione di svantaggio socioeconomico e sanitario più elevato sono stati riscontrati solamente fattori che influenzavano in maniera negativa l'adesione alla vaccinazione antinfluenzale: l'essere separati, appartenere a famiglie di tre componenti e lavorare come liberi professionisti. Essere non coniugato, possedere un diploma di laurea, appartenere ad una famiglia di due componenti o monogenitoriale, essere casalinga rappresentavano le variabili in grado di favorire la vaccinazione antinfluenzale negli ultrasessantacinquenni con medio alta deprivazione socioeconomica e sanitaria. Per questo gruppo di individui, le caratteristiche che sono apparse in grado di allontanare dalla vaccinazione antinfluenzale sono state l'essere coniugato, possedere il diploma di scuola secondaria superiore, vivere in una casa di proprietà, appartenere ad una famiglia di quattro componenti e lavorare in proprio.

Variabili socioeconomiche con coefficiente di Pearson (p value)									
Alta deprivazione		Medio alta deprivazione		Media deprivazione		Medio bassa deprivazione		Bassa deprivazione	
% separati	-0,177 (0,008)	% celibi/nubili	0,161 (0,003)	% celibi/nubili	0,082 (0,071)	% celibi/nubili	0,122 (0,026)	% lavoratori dipendenti	0,279 ($<0,001$)
% famiglie di 3 componenti	-0,141 (0,035)	% coniugati	-0,135 (0,012)	% coniugati	-0,089 (0,051)	% vedovi	-0,108 (0,050)	% casa di proprietà	-0,157 (0,018)
% liberi professionisti	-0,127 (0,048)	% laureati	0,156 (0,004)	% famiglie di 2 componenti	-0,109 (0,016)	% licenza media inferiore	0,146 (0,008)		
		% diploma di scuola secondaria superiore	-0,107 (0,046)	% famiglie di 4 componenti	0,107 (0,019)	% appartenenti forze lavoro	0,156 (0,004)		
		% casalinghe	0,123 (0,023)	% lavoratori dipendenti	0,116 (0,010)	% occupati	0,169 (0,002)		
		% casa di proprietà	-0,102 (0,059)	% famiglie monogenitoriali	0,099 (0,029)	% non appartenenti alle forze lavoro	-0,206 ($<0,001$)		
		% famiglie di 2 componenti	0,192 ($<0,001$)			% stranieri e apolidi residenti in Italia	0,106 (0,045)		
		% famiglie di 4 componenti	-0,331 (0,001)			% lavoratori in proprio	0,170 (0,002)		
		% lavoratori in proprio	-0,136 (0,012)						
% famiglie monogenitoriali	0,182 (0,001)								

Tabella 10. Variabili socioeconomiche che hanno influenzato i tassi di vaccinazione per l'influenza nei residenti nel Comune di Ferrara di età uguale o superiore a 65 anni per categoria di deprivazione socioeconomica e sanitaria (2010-2015).

Copertura vaccinale per influenza nei pazienti con patologie cardiovascolari residenti nel territorio dell'AUSL di Ferrara (anni 2010-2014)

Il numero di individui in possesso di un'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari è risultato essere variabile negli anni a seconda della durata dell'esenzione e delle nuove richieste pervenute di anno in anno (Tabella 11). Il numero minimo di esenzioni è stato registrato nell'anno 2010 (n=622), mentre il numero massimo è stato registrato nel 2012. Per ciascuno degli anni considerati, gli individui di genere maschile sono stati percentualmente più numerosi rispetto alle femmine.

	Anno di rilascio									
	2010		2011		2012		2013		2014	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Maschi	353	56,8	6.773	55,4	8.752	57,0	7.362	57,3	7.750	57,6
Femmine	269	43,2	5.458	44,6	6.611	43,0	5.492	42,7	5.701	42,4
Totale	622		12.231		15.363		12.854		13.451	

Tabella 11. Frequenze assolute e relative per genere degli individui in possesso di esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari residenti nell'AUSL di Ferrara (2010- 2014).

Valutando la composizione della popolazione di individui con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari per genere ed età è emerso che la maggior parte degli esenti di genere femminile (Figura 20a) apparteneva alla fascia di età uguale o superiore a 65 anni; tranne che nell'anno 2010, in cui gli individui di genere femminile erano prevalentemente appartenenti alla fascia d'età 15-64 anni. Una quota minoritaria di esenzioni, per tutti gli anni considerati, è stata rilasciata a femmine in età pediatrica.

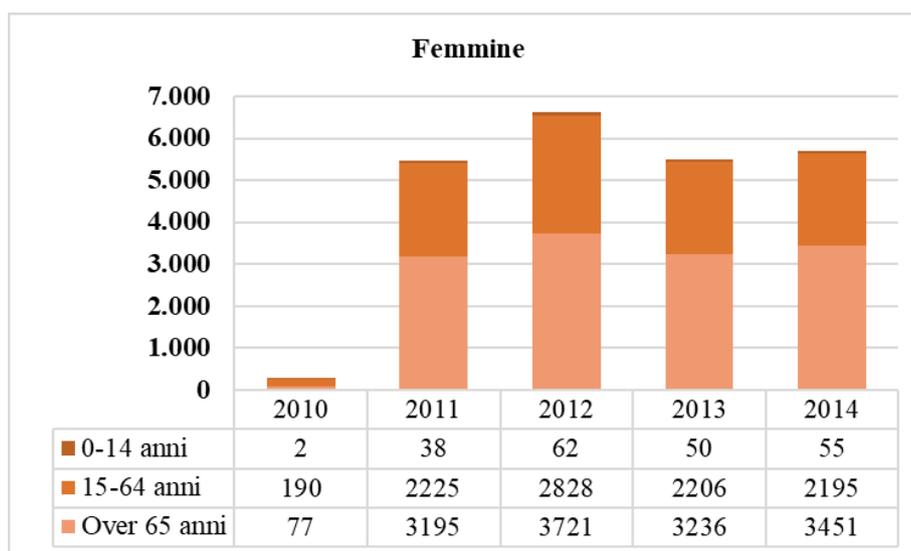


Figura 20a. Distribuzione per fascia d'età nel genere femminile delle esenzioni dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari residenti nell'AUSL di Ferrara (2010- 2014).

Nei maschi (Figura 20b) invece, la fascia d'età più numerosa, per tutti gli anni considerati con l'eccezione del 2014, è stata quella dai 15 ai 64 anni. Anche per il genere maschile, il numero inferiore di esenzioni dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari è stato rilasciato a soggetti in età pediatrica.

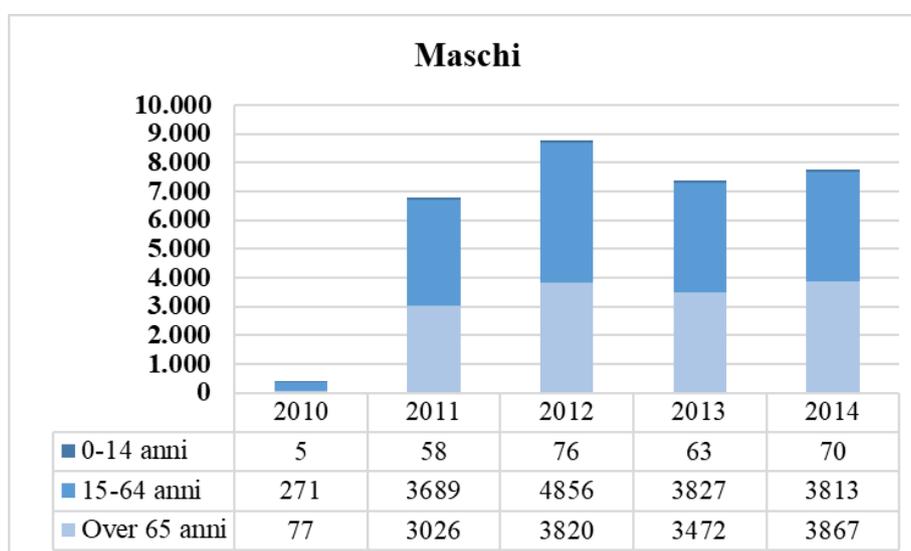


Figura 20b. Distribuzione per fascia d'età nel genere maschile delle esenzioni dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari residenti nell'AUSL di Ferrara (2010- 2014).

La Figura 21 descrive la composizione della popolazione di individui con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari in base alla residenza in uno dei tre Distretti di cui si compone l'AUSL di Ferrara negli anni dal 2010 al 2014.

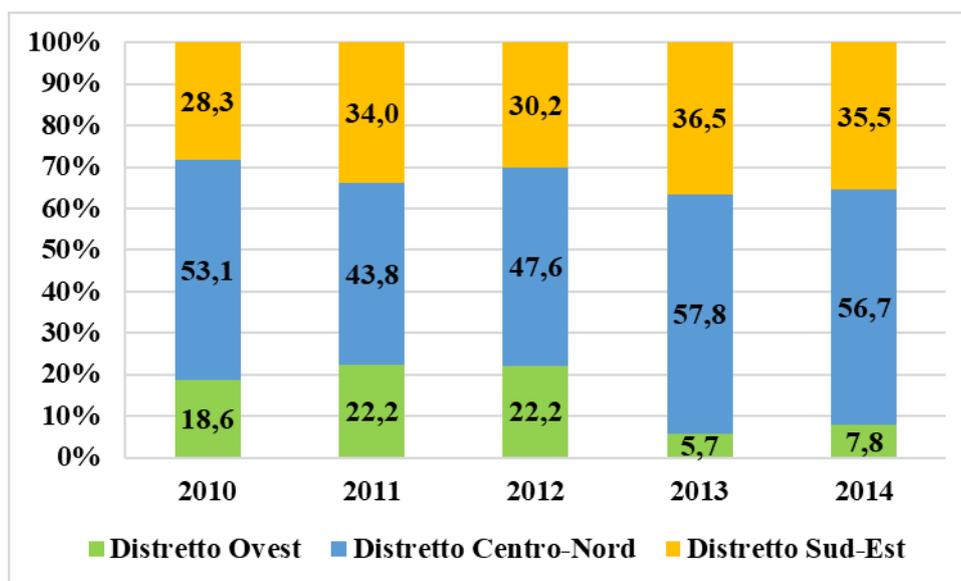


Figura 21. Percentuale di individui con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari per Distretto di residenza dell'AUSL di Ferrara (2010- 2014).

Per ciascuno degli anni considerati, la quota più rilevante di soggetti con esenzione per patologie cardiovascolari risiedeva nel Distretto Centro Nord che è anche il più popolato: oltre il 50% nel 2010, nel 2013 e nel 2014, circa il 44% nel 2011 e oltre il 47% nell'anno successivo. Circa un terzo delle esenzioni è stato rilasciato a soggetti residenti nel Distretto Sud Est. Una quota minore di esenzioni (circa un quinto del totale) è stata concessa ad individui residenti nel Distretto Ovest negli anni dal 2010 al 2012, nei due anni successivi questa percentuale si è ridotta a meno del 10%.

La patologia sulla base della quale è rilasciata l'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria può fare riferimento a diverse categorie (Figura 22): l'ipertensione arteriosa con danno d'organo (codice 0A31); le malattie cardiache e del circolo polmonare (codice 0A02); le malattie cerebrovascolari (codice 0B02); le malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici (codice 0C02); gli interventi comprendenti la sostituzione e il trapianto di valvola cardiaca, la sostituzione di vaso sanguigno, il posizionamento di stimolatore cardiaco.

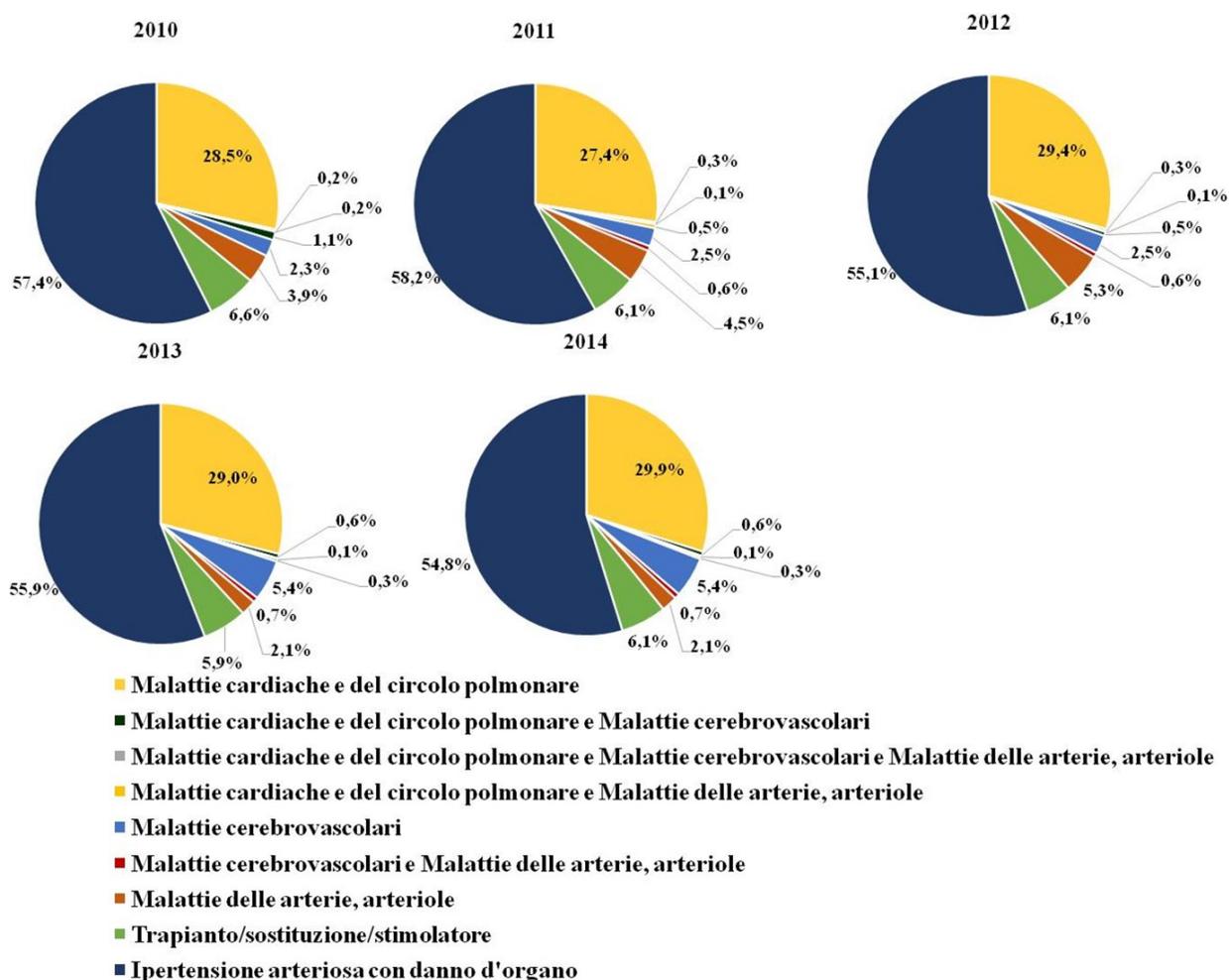


Figura 22. Distribuzione per categoria di rischio degli individui con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari residenti nell'AUSL di Ferrara (2010- 2014).

La patologia più frequentemente associata all'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari è risultata essere l'ipertensione arteriosa con danno d'organo che ha giustificato poco meno del 60% delle esenzioni rilasciate. Circa il 30% delle esenzioni rilasciate è stato dovuto a malattie cardiache e del circolo polmonare. La terza causa più ricorrente per il rilascio dell'esenzione è stata l'essere stato sottoposto ad un intervento (sostituzione e trapianto di valvola cardiaca, sostituzione di vaso sanguigno, posizionamento di stimolatore cardiaco). La quarta motivazione più frequente per l'ottenimento dell'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari è stata, negli anni dal 2010 al 2012, una patologia delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici, mentre negli anni 2013 e 2014, è stata una malattia cerebrovascolare.

L'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria poteva avere durata variabile da fino ad un anno ad illimitata (Figura 23). La maggior parte delle esenzioni registrate aveva una lunga durata, uguale o superiore a cinque anni o addirittura permanente. Le esenzioni di durata illimitata erano quasi il 90% nel 2010, il 44,1% nel 2011, il 30,5% nel 2012 per poi risalire al 41,1% ed al 48,4% nel 2013 e nel 2014 rispettivamente.

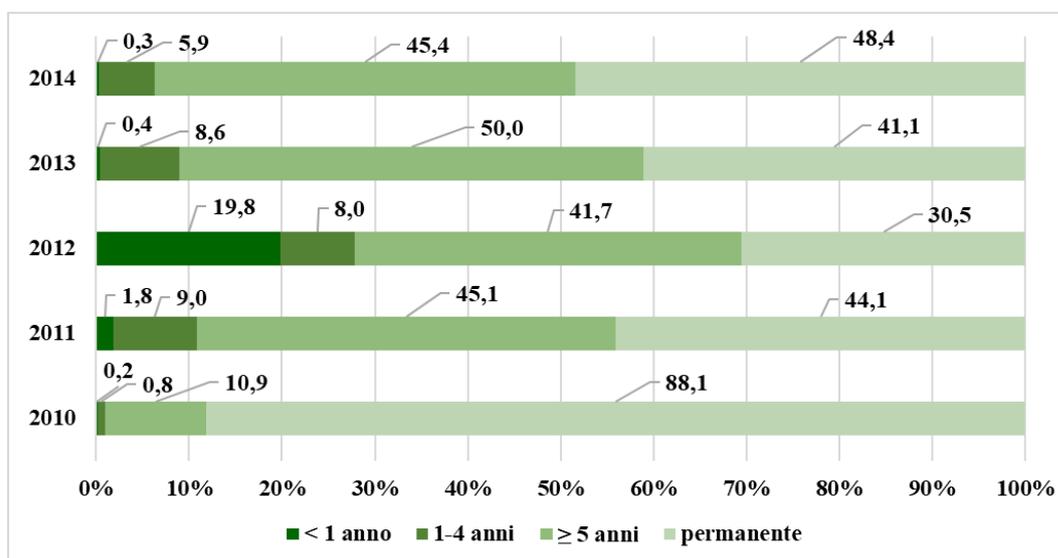


Figura 23. Percentuale di individui con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari residenti nell'AUSL di Ferrara (2010- 2014) per durata dell'esenzione.

Nel 2012, la maggioranza delle esenzioni (41,7%) aveva durata uguale o superiore a 5 anni ed il 19,8% la durata di un anno. La metà delle esenzioni rilasciate nel 2013 ed il 45,5% di quelle rilasciate nel 2014 aveva durata uguale o superiore a cinque anni.

Stagione vaccinale	Maschi		Femmine		Totale	
	Vaccinati (N)	Copertura vaccinale (%)	Vaccinati (N)	Copertura vaccinale (%)	Vaccinati (N)	Copertura vaccinale (%)
2010/2011	107	30,3	86	32,0	193	31,0
2011/2012	3.211	47,4	2.945	54,0	6.156	50,3
2012/2013	3.496	39,9	2.983	45,1	6.479	42,2
2013/2014	3.244	44,1	2.682	48,8	5.926	46,1
2014/2015	3.223	41,6	2.569	45,1	5.792	43,1

Tabella 11. Copertura vaccinale per genere nei soggetti con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari residenti nell'AUSL di Ferrara (stagioni vaccinali dal 2010/2011 al 2014/2015).

La copertura vaccinale minima perseguibile per influenza nei soggetti con patologia cronica cardiovascolare è del 75%. In nessuna delle stagioni vaccinali considerate, le coperture per la vaccinazione antinfluenzale sono state vicine a tale valore. L'andamento delle coperture vaccinali è stato incostante con il valore minimo (31%) registrato nella stagione vaccinale 2010/2011 e quello massimo (50,3%) ottenuto nella stagione vaccinale immediatamente successiva. Nella stagione vaccinale 2012/2013, la percentuale di soggetti con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari che ha ricevuto la vaccinazione contro l'influenza è scesa al 42,2% per poi aumentare nuovamente al 46,1% nella stagione vaccinale 2013/2014 e scendere di nuovo al 42,2% nell'ultima delle stagioni vaccinali esaminate.

In tutte le stagioni vaccinali considerate il tasso di copertura per la vaccinazione antinfluenzale è stato superiore nel genere femminile rispetto a quello maschile, evidenziando lo stesso trend di variabilità descritto per la popolazione complessiva.

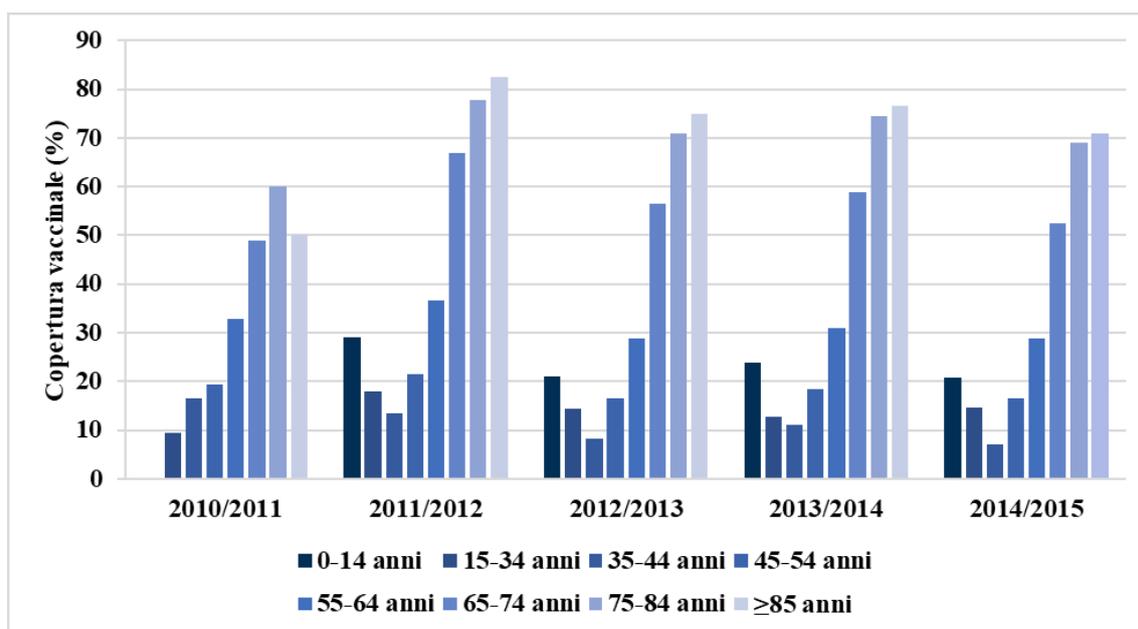


Figura 24. Copertura vaccinale per fascia d'età degli individui con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari nell'AUSL di Ferrara nelle stagioni vaccinali dal 2010/2011 al 2014/2015.

Analizzando la copertura vaccinale per fasce d'età (Figura 24), si è evidenziato un trend in aumento dell'adesione alla proposta vaccinale nei pazienti con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari croniche all'aumentare dell'età. Nella stagione vaccinale 2010/2011, l'andamento è crescente con una forte

crescita dopo il sessantacinquesimo anno d'età, con un valore massimo del 60% registrato negli individui di 75-84 anni. Le successive stagioni vaccinali hanno invece mostrato un andamento a "U" con valori di copertura vaccinale superiori al 20% già a partire dall'età pediatrica che, nelle fasce d'età successive sono progressivamente diminuiti per aumentare altrettanto gradualmente e raggiungere i livelli più elevati solo dopo i sessantacinque anni. Il livello di copertura vaccinale minimo perseguibile del 75% è stato raggiunto nelle stagioni vaccinali 2011/2012 e 2013/2014 dai pazienti di età 65-74 anni e dagli ultraottantacinquenni.

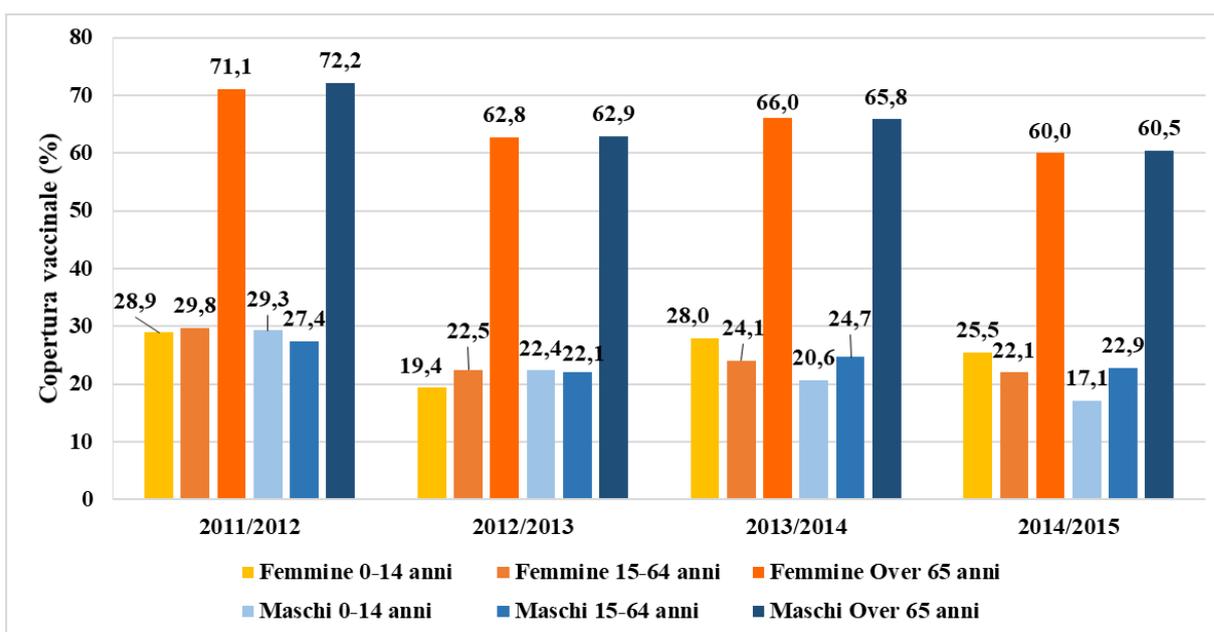
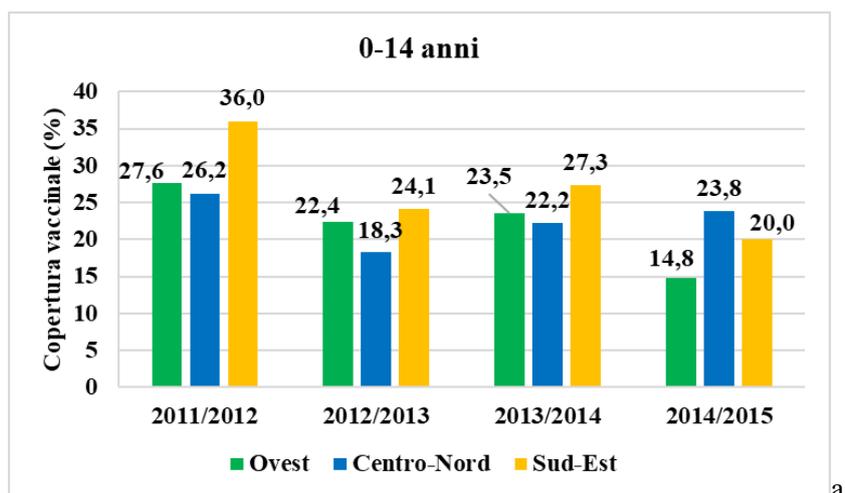
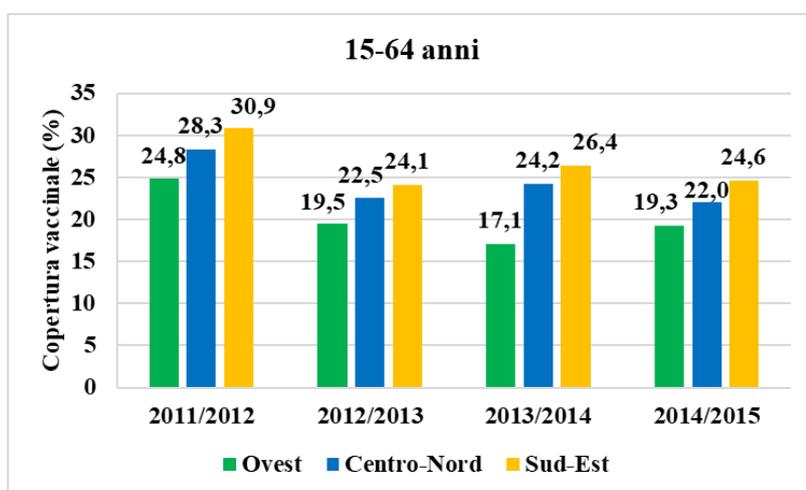


Figura 25. Copertura vaccinale per fascia d'età e genere degli individui con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari nell'AUSL di Ferrara nelle stagioni vaccinali dal 2011/2012 al 2014/2015.

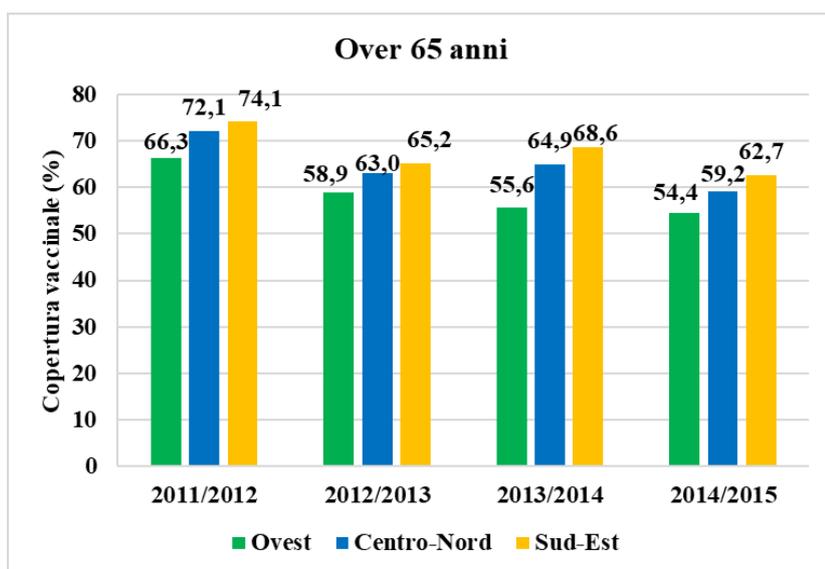
In Figura 25 sono riportati i livelli di copertura vaccinale per influenza negli individui con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari per genere e per tre fasce d'età (pediatrica, adulta, anziana). Le coperture vaccinali per genere sono risultate sovrapponibili tra maschi e femmine, sia negli adulti che negli anziani. I livelli di copertura per la vaccinazione contro l'influenza hanno evidenziato valori superiori nelle femmine rispetto ai maschi, in età pediatrica nelle stagioni vaccinali 2013/2014 e 2014/2015; in età adulta nelle stagioni vaccinali 2011/2012 e 2012/2013, nelle stagioni vaccinali 2012/2013 e 2013/2014 nell'età più avanzata. Il confronto tra maschi e femmine non ha evidenziato differenze statisticamente significative in nessuna stagione vaccinale considerata.



a



b



c

Figura 26. Copertura vaccinale per Distretto di residenza degli individui con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari nell'AUSL di Ferrara nelle stagioni vaccinali dal 2011/2012 al 2014/2015 in età pediatrica (a), in età adulta (b) e in età anziana (c).

I tassi di copertura per la vaccinazione contro l'influenza sono stati valutati in relazione al Distretto di residenza del soggetto con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari (Figura 26).

In età pediatrica (Figura 26a), una maggiore adesione all'offerta per la vaccinazione antinfluenzale è stata evidenziata nei residenti nel Distretto Sud-Est che ha registrato il valore più elevato (36%) nella stagione vaccinale 2011/2012. Il valore minimo è stato riscontrato nella stagione vaccinale 2014/2015 nei residenti nel Distretto Ovest. In tutte le stagioni vaccinali non sono risultate differenze significative tra Distretti.

Per quanto riguarda la popolazione adulta (Figura 26b), livelli di copertura vaccinale abbastanza simili sono stati registrati nei tre Distretti in tutte le stagioni vaccinali analizzate. In analogia a quanto già evidenziato nella fascia pediatrica, anche negli adulti, le coperture vaccinali più elevate sono state osservate nei residenti del Distretto Sud-Est, mentre coperture vaccinali inferiori sono state riscontrate negli individui residenti nel Distretto Ovest (dal valore minimo di 17,1% nella stagione 2013/2014 al valore massimo di 24,8% nella stagione vaccinale 2011/2012), con valori significativamente più bassi rispetto agli altri due Distretti nelle stagioni 2011/2012, 2012/2013 e 2013/2014 (Tabella 12). Invece i livelli di copertura vaccinale dei residenti nei Distretti Centro-Nord e Sud-Est hanno registrato valori significativamente diversi solo nell'ultima stagione vaccinale.

Stagione vaccinale	Centro-Nord vs. Ovest	Sud-Est vs. Ovest	Sud-Est vs Centro-Nord
	p value OR (IC95%)	p value OR (IC95%)	p value OR (IC95%)
2011/2012	0,015 OR=1,20 (1,04-1,39)	<0,0001 OR=1,36 (1,16-1,59)	Non significativo
2012/2013	0,012 OR=1,20 (1,04-1,38)	0,001 OR=1,31 (1,12-1,53)	Non significativo
2013/2014	0,002 OR=1,55 (1,18-2,03)	<0,0001 OR=1,74 (1,31-2,29)	Non significativo
2014/2015	Non significativo	0,010 OR=1,36 (1,08-1,73)	0,027 OR=1,16 (1,02-1,32)

Tabella 12. Confronto dei livelli di copertura vaccinale per Distretto di residenza degli individui della fascia d'età 15-64 anni con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari nell'AUSL di Ferrara nelle stagioni vaccinali dal 2011/2012 al 2014/2015.

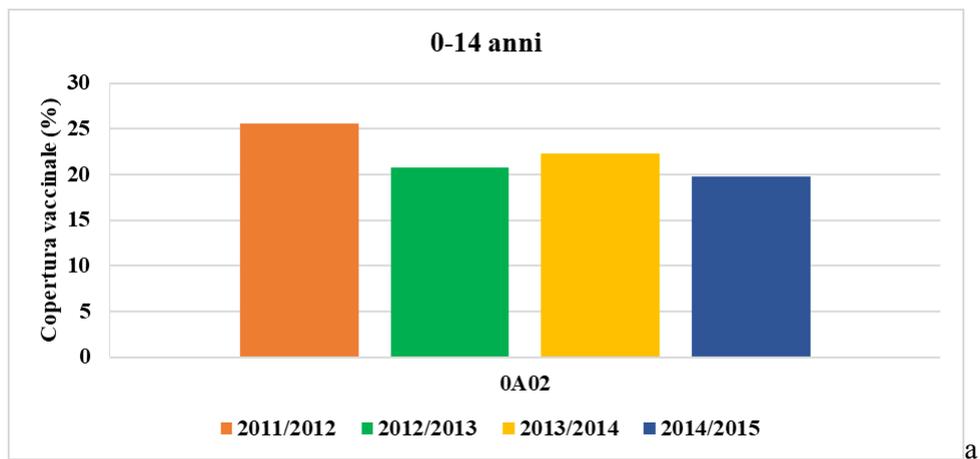
Negli ultrasessantacinquenni con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari l'adesione all'offerta della vaccinazione antinfluenzale ha

evidenziato i migliori risultati in tutti i Distretti dell'AUSL di Ferrara nella stagione vaccinale 2011/2012 (Figura 26c). Anche in questa fascia d'età, i livelli di copertura vaccinale più bassi sono stati riscontrati nei residenti nel Distretto Ovest e quelli più elevati nei residenti nel Distretto Sud-Est. In tutte le stagioni vaccinali, i tassi di copertura dei residenti nel Distretto Sud-Est e Centro-Nord sono risultati significativamente superiori al Distretto Ovest mentre, solo nelle due ultime stagioni si è registrata una differenza significativa tra Distretto Sud-Est e Centro-Nord, come evidenziato in Tabella 13.

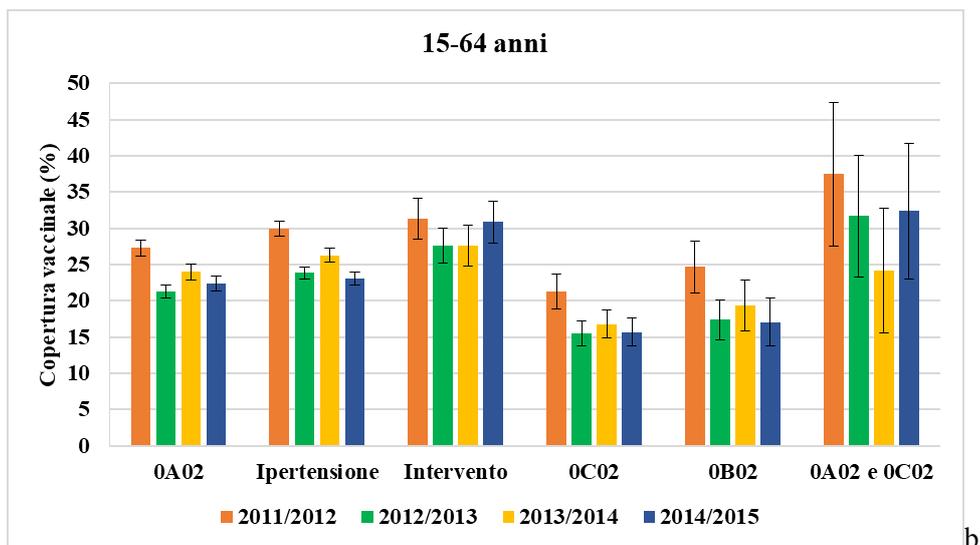
Stagione vaccinale	Centro-Nord vs. Ovest	Sud-Est vs. Ovest	Sud-Est vs Centro-Nord
	p value OR (IC95%)	p value OR (IC95%)	p value OR (IC95%)
2011/2012	<0,0001 OR=1,31 (1,14-1,52)	<0,0001 OR=1,46 (1,26-1,69)	Non significativo
2012/2013	0,005 OR=1,19 (1,06-1,34)	<0,0001 OR=1,31 (1,15-1,49)	Non significativo
2013/2014	0,001 OR=1,48 (1,17-1,87)	<0,0001 OR=1,74 (1,38-2,21)	0,002 OR=1,18 (1,06-1,31)
2014/2015	0,046 OR=1,21 (1,00-1,47)	0,001 OR=1,41 (1,16-1,72)	0,003 OR=1,16 (1,05-1,28)

Tabella 13. Confronto dei livelli di copertura vaccinale per Distretto di residenza degli individui della fascia d'età uguale o superiore a 65 anni con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari nell'AUSL di Ferrara nelle stagioni vaccinali dal 2011/2012 al 2014/2015.

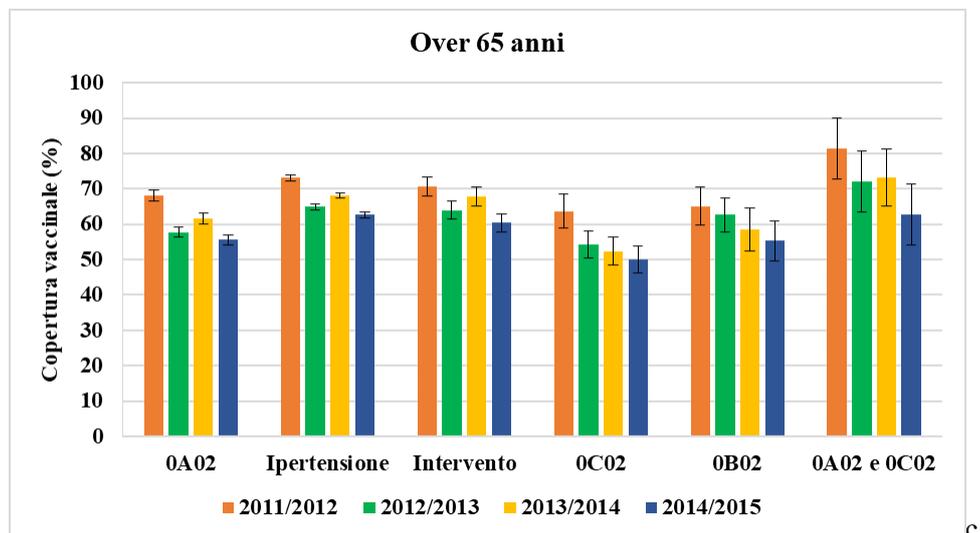
Le coperture vaccinali per categoria di patologia cardiovascolare per la quale è stata ottenuta l'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria sono presentate in Figura 27. In età pediatrica (Figura 27a), le esenzioni sono state rilasciate solo per patologie afferenti alla categoria 0A02 - Malattie cardiache e del circolo polmonare con valori attorno al 20% di copertura in tutte le stagioni vaccinali considerate, ad esclusione della stagione vaccinale 2011/2012 in cui la copertura ha superato il 25%.



a



b



c

Figura 27. Copertura vaccinale per categoria di patologia degli individui con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari nell'AUSL di Ferrara nelle stagioni vaccinali dal 2011/2012 al 2014/2015 in età pediatrica (a), in età adulta (b) e in età anziana (c). OA02: Malattie cardiache e del circolo polmonare; OB02: Malattie cerebrovascolari; OC02: Malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici; Ipertensione: Ipertensione con danno d'organo; Intervento: trapianto/sostituzione di valvola o vaso, stimolatore cardiaco.

Le condizioni per le quali è stata rilasciata l'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria in età adulta (Figura 27b) che hanno determinato una maggiore adesione alla proposta di vaccinazione contro l'influenza sono state l'associazione di patologie afferenti alle categorie 0A02 - Malattie cardiache e del circolo polmonare e 0C02 - Malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici con valori tra il 24,2% (stagione vaccinale 2013/2014) ed il 37,5% (stagione 2011/2012); l'essere stato sottoposto ad un intervento (sostituzione o trapianto di valvola cardiaca, sostituzione di un vaso sanguigno, stimolatore cardiaco in situ) con valori oscillanti tra il 31,7% (stagione 2011/2012) ed il 27,6% (stagioni vaccinali 2012/2013 e 2013/2014); l'ipertensione con danno d'organo con valore massimo del 30% nella stagione vaccinale 2011/2012 e minimo del 23,1% nella stagione vaccinale 2014/2015.

Negli ultrasessantacinquenni con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari (Figura 27c), i livelli delle coperture vaccinali contro l'influenza sono risultati superiori per tutte le categorie rispetto ai soggetti in età adulta. I soggetti che avevano ottenuto l'esenzione per patologie con codice 0A02 - Malattie cardiache e del circolo polmonare associate a patologie con codice 0C02 - Malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici hanno evidenziato un'adesione all'offerta vaccinale per influenza dell'81,5% nella stagione vaccinale 2011/2012. La copertura vaccinale è gradualmente diminuita nelle successive stagioni vaccinali, scendendo al di sotto della quota minima perseguibile del 75%, ma mantenendosi comunque più elevata rispetto alle altre categorie. Il confronto tra livelli di adesione all'offerta del vaccino antinfluenzale tra le diverse tipologie di patologia per la quale è stata ottenuta l'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria ha evidenziato una differenza statisticamente significativa ($p < 0,002$ nella stagione 2011/2012 e $p < 0,0001$ nelle successive) in tutte le stagioni vaccinali considerate, sia nella fascia d'età 15-64 anni che negli ultrasessantacinquenni.

La copertura per la vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica (Figura 28a) ha evidenziato i valori più elevati negli individui che avevano ottenuto un'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria della durata da uno anno a quattro anni (del 50,7% nella stagione vaccinale 2011/2012, del 33,3% nella stagione vaccinale 2012/2013 rispettivamente). Nella stagione vaccinale 2013/2014, la metà degli individui in età pediatrica con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari di durata inferiore ad un anno è stato vaccinato per l'influenza. Nella

stagione vaccinale 2014/2015, le coperture vaccinali per influenza in fascia pediatrica sono fortemente diminuite indipendentemente dalla durata dell'esenzione.

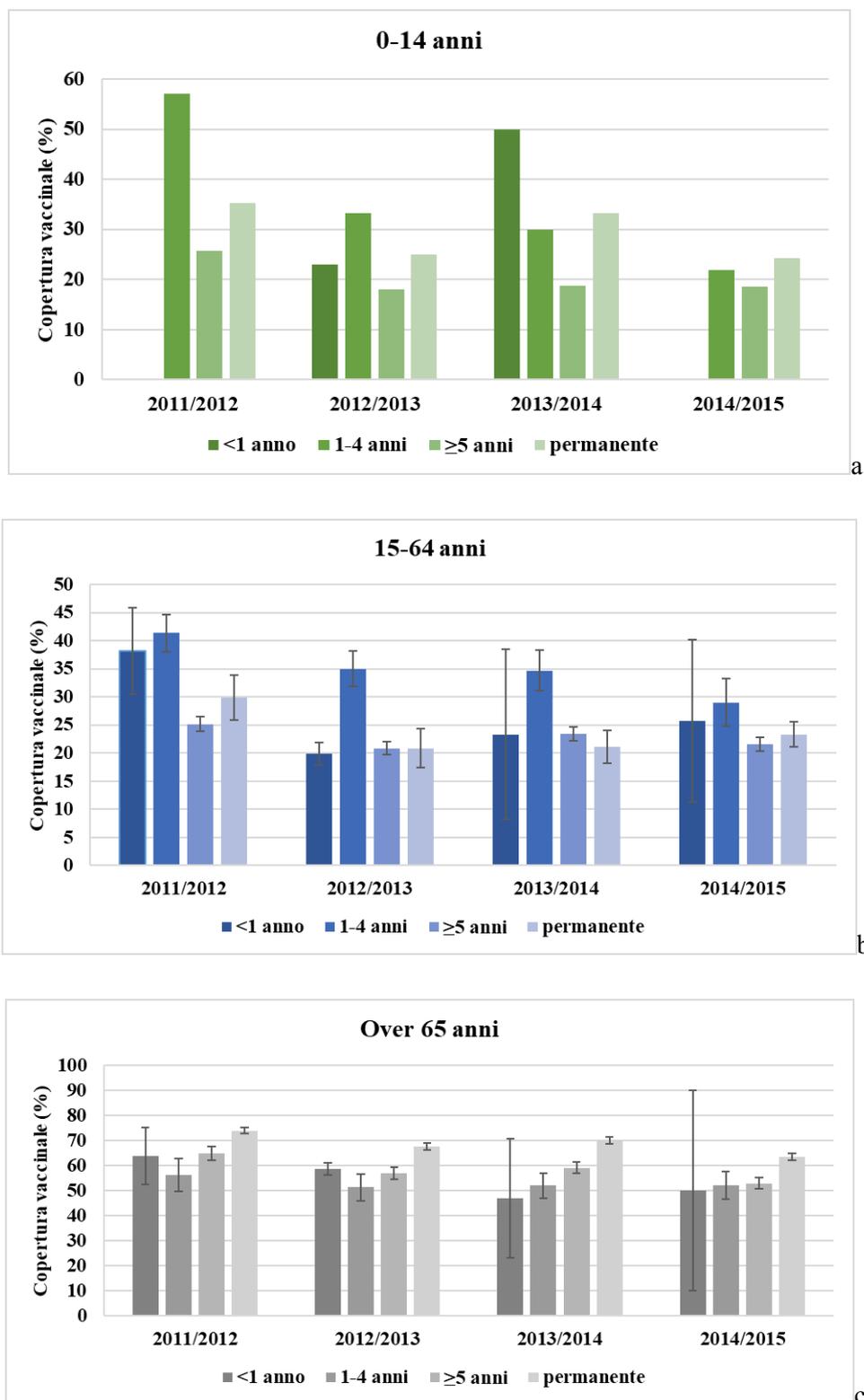


Figura 28. Copertura vaccinale per durata dell'esenzione degli individui con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari nell'AUSL di Ferrara nelle stagioni vaccinali dal 2011/2012 al 2014/2015 in età pediatrica (a), in età adulta (b) e in età anziana (c).

Nella fascia d'età 15-64 anni (Figura 28b), in tutte le stagioni vaccinali considerate, l'adesione alla vaccinazione antinfluenzale è stata maggiore nei soggetti con durata dell'esenzione da uno a quattro anni, con valori variabili dal 41,3% nella stagione vaccinale 2011/2012 al 29% nella stagione vaccinale 2014/2015. Per quanto riguarda la copertura vaccinale in relazione alla durata dell'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria negli ultrasessantacinquenni (Figura 28c), nella stagione vaccinale 2011/2012 la vaccinazione antinfluenzale è stata somministrata al 73,9% dei possessori di esenzione illimitata, al 64,8% chi usufruiva di un'esenzione della durata uguale o superiore a 5 anni, al 63,8% di coloro che possedevano un'esenzione fino ad un anno, 56,3% degli esenti con durata da uno a quattro anni. Nelle stagioni vaccinali successive, i livelli di copertura sono andati progressivamente calando per raggiungere i valori più bassi nella stagione 2014/2015, in cui la vaccinazione antinfluenzale è stata somministrata al 63,4% dei titolari di esenzione permanente, al 52,9% degli anziani con esenzione di durata uguale o superiore a 5 anni, al 52,2% di coloro che avevano un'esenzione con durata da uno a quattro anni e solo al 50% dei possessori di esenzione di durata fino ad un anno.

Il confronto tra le coperture per la vaccinazione antinfluenzale a seconda della durata dell'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari ha evidenziato differenze statisticamente significative ($p < 0,0001$) in tutte le stagioni vaccinali considerate, sia nella fascia d'età 15-64 anni che negli ultrasessantacinquenni; nessuna differenza significativa in età pediatrica.

I fattori in grado di influenzare le coperture vaccinali per influenza nei soggetti con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari sono stati analizzati attraverso l'analisi di regressione logistica condotta per singola stagione vaccinale. Anche in questo caso, la stagione vaccinale 2010/2011 è stata esclusa.

Nella stagione vaccinale 2011/2012 (Tabella 14), le coperture vaccinali per influenza sono risultate diverse in maniera significativa per età, per Distretto di residenza, per durata dell'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria ($p < 0,0001$), per tipologia di patologia cardiovascolare per la quale l'esenzione è stata rilasciata ($p < 0,003$), ma non per il genere. Nel dettaglio, la copertura per la vaccinazione antinfluenzale è stata superiore in maniera statisticamente significativa negli ultrasessantacinquenni rispetto ai soggetti di 0-14 anni ($p < 0,0001$); negli individui residenti nei Distretti Centro-Nord e Sud-Est rispetto ai residenti nel Distretto Ovest ($p < 0,0001$); nei titolari di esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria illimitata rispetto ai possessori di esenzione di durata uguale o superiore cinque anni ($p < 0,0001$); negli individui con esenzione dalla compartecipazione alla spesa

per patologie appartenenti alla classe 0A02 Malattie cardiache e del circolo polmonare associate a patologie della classe 0C02 Malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici rispetto a chi usufruisce dell'esenzione per patologie della sola classe 0A02 ($p=0,034$). La copertura vaccinale nei soggetti che hanno ottenuto l'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie appartenenti alla classe 0C02 Malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici è inoltre risultata statisticamente diversa rispetto alla copertura vaccinale registrata negli individui con esenzione per patologie della classe 0A02 Malattie cardiache e del circolo polmonare ($p=0,007$).

Stagione vaccinale 2011/2012									
	CV (%)	p	OR	IC 95%					
Genere									
Femmine	54,0	0,589	0,98	0,90	1,06				
Maschi*	47,4								
Età		<0,0001							
0-14 anni*	29,2	0,676	0,91	0,58	1,43				
15-64 anni	28,3								
Over 65 anni	71,6								
Distretto di residenza		<0,0001							
Ovest*	44,4	<0,0001	1,25	1,13	1,39				
Centro-Nord	49,8								
Sud-Est	54,9								
Durata dell'esenzione		<0,0001							
<1 anno	45,7	0,713	0,95	0,70	1,27				
1-4 anni	44,4								
≥5 anni	32,8								
permanente*	69,7								
Tipologia della patologia		0,003							
0A02*	41,0	0,381	0,89	0,68	1,16				
0B02	39,4								
0C02	31,6								
Ipertensione	56,7								
Intervento	51,2								
0A02 e 0B02	32,3								
0A02 e 0B02 e 0C02	30,0								
0A02 e 0C02	59,0								
0B02 e 0C02	35,9								
						0,007	0,75	0,61	0,92
						0,114	1,08	0,98	1,20
						0,152	1,14	0,95	1,36
						0,225	0,60	0,26	1,37
						0,874	0,89	0,22	3,61
						0,034	1,84	1,05	3,23
						0,397	0,80	0,48	1,33

Tabella 14. Copertura vaccinale (CV) e regressione logistica dei fattori che hanno influenzato la copertura vaccinale nei soggetti con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari residenti nell'AUSL di Ferrara nella stagione vaccinale 2011/2012. OR: Odds Ratio, IC 95%: intervallo di confidenza al 95%; 0A02: Malattie cardiache e del circolo polmonare; 0B02: Malattie cerebrovascolari; 0C02: Malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici; Ipertensione: Ipertensione con danno d'organo; Intervento: trapianto/sostituzione di valvola o vaso, stimolatore cardiaco. Con * è indicata la categoria di riferimento.

Anche nella stagione vaccinale 2012/2013 (Tabella 15), le coperture vaccinali per influenza sono risultate diverse in maniera significativa per età, per tipologia di patologia cardiovascolare e per la durata dell'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria ($p < 0,0001$), ma non per il genere e per il Distretto di residenza.

Stagione vaccinale 2012/2013					
	CV (%)	p	OR	IC 95%	
Genere					
Femmine	45,1	0,298	0,96	0,89	1,03
Maschi*	39,9				
Età					
		<0,0001			
0-14 anni*	21,0				
15-64 anni	22,3	0,924	0,98	0,65	1,49
Over 65 anni	62,9	<0,0001	4,90	3,23	7,44
Distretto di residenza					
		0,146			
Ovest*	38,2				
Centro-Nord	41,3	0,075	1,18	0,98	1,41
Sud-Est	46,4	0,050	1,21	1,00	1,45
Durata dell'esenzione					
		<0,0001			
<1 anno	38,7	0,05023	0,82	0,68	1,00
1-4 anni	39,7	0,449	1,06	0,91	1,23
≥5 anni	29,7	<0,0001	0,70	0,64	0,78
permanente*	62,1				
Tipologia della patologia					
		<0,0001			
0A02*	34,0				
0B02	33,4	0,892	0,98	0,77	1,25
0C02	25,9	0,002	0,75	0,62	0,90
Ipertensione	48,2	0,001	1,16	1,07	1,27
Intervento	46,0	<0,0001	1,33	1,14	1,56
0A02 e 0B02	27,7	0,203	0,64	0,32	1,27
0A02 e 0B02 e 0C02	38,9	0,586	1,33	0,48	3,65
0A02 e 0C02	51,3	0,014	1,85	1,13	3,02
0B02 e 0C02	26,3	0,037	0,60	0,37	0,97

Tabella 15. Copertura vaccinale (CV) e regressione logistica dei fattori che hanno influenzato la copertura vaccinale nei soggetti con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari residenti nell'AUSL di Ferrara nella stagione vaccinale 2012/2013. OR: Odds Ratio, IC 95%: intervallo di confidenza al 95%; 0A02: Malattie cardiache e del circolo polmonare; 0B02: Malattie cerebrovascolari; 0C02: Malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici; Ipertensione: Ipertensione con danno d'organo; Intervento: trapianto/sostituzione di valvola o vaso, stimolatore cardiaco. Con * è indicata la categoria di riferimento.

In particolare, la copertura per la vaccinazione antinfluenzale è apparsa superiore in maniera statisticamente significativa negli ultrasessantacinquenni rispetto ai soggetti di 0-14 anni ($p < 0,0001$); in coloro che usufruivano di esenzione illimitata rispetto ai possessori

di esenzione di durata uguale o superiore cinque anni ($p < 0,0001$). Una differenza statisticamente significativa nelle coperture vaccinali per influenza nella stagione vaccinale 2012/2013 è emersa anche dal confronto tra le coperture evidenziate nei soggetti che usufruivano dell'esenzione per patologie appartenenti alla classe 0A02 Malattie cardiache e del circolo polmonare rispetto a coloro che avevano ottenuto l'esenzione per essere stati sottoposti ad un intervento di trapianto/sostituzione di valvola o vaso, posizionamento di stimolatore cardiaco ($p < 0,0001$), ipertensione ($p = 0,001$), patologie appartenenti alla classe 0A02 Malattie cardiache e del circolo polmonare associate a patologie della classe 0C02 Malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici ($p = 0,014$), patologie afferenti alla classe 0C02 ($p = 0,002$), patologie appartenenti alla classe 0B02 Malattie cerebrovascolari associate a patologie della classe 0C02 Malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici ($p = 0,037$).

Nella stagione vaccinale 2013/2014 (Tabella 16), le coperture vaccinali per influenza sono risultate diverse in maniera significativa per età, per Distretto di residenza, per tipologia di patologia cardiovascolare e per durata dell'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria ($p < 0,0001$), ma non per il genere.

Livelli di copertura vaccinale per influenza differenti in maniera statisticamente significativa sono stati registrati negli ultrasessantacinquenni rispetto ai soggetti di età 0-14 anni, nei residenti nel distretto Sud-Est e Centro-Nord rispetto al Distretto Ovest, nei possessori di esenzione di durata illimitata rispetto ai fruitori di esenzione di durata uguale o superiore a cinque anni ($p < 0,0001$).

La copertura vaccinale contro l'influenza è risultata statisticamente diversa rispetto agli individui che avevano ottenuto l'esenzione per patologie appartenenti alla classe 0A02 Malattie cardiache e del circolo polmonare rispetto agli individui che usufruivano dell'esenzione per patologie appartenenti alla classe 0B02 Malattie cerebrovascolari associate a patologie della classe 0C02 Malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici ($p = 0,045$), ipertensione ($p = 0,012$), essere stati sottoposti ad un intervento di trapianto/sostituzione di valvola o vaso, posizionamento di stimolatore cardiaco ($p = 0,008$), patologie della classe 0C02 Malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici ($p < 0,0001$).

Stagione vaccinale 2013/2014					
	CV (%)	p	OR	IC 95%	
Genere					
Femmine	48,8	0,233	0,95	0,88	1,03
Maschi*	44,1				
Età					
		<0,0001			
0-14 anni*	23,9				
15-64 anni	24,5	0,927	0,98	0,63	1,52
Over 65 anni	65,9	<0,0001	4,79	3,08	7,47
Distretto di residenza					
		<0,0001			
Ovest*	33,9				
Centro-Nord	44,4	<0,0001	1,53	1,28	1,82
Sud-Est	50,7	<0,0001	1,67	1,39	1,99
Durata dell'esenzione					
		<0,0001			
<1 anno	32,7	0,19819	0,65	0,34	1,25
1-4 anni	40,8	0,224	0,91	0,78	1,06
≥5 anni	33,4	<0,0001	0,73	0,66	0,81
permanente*	62,9				
Tipologia della patologia					
		<0,0001			
0A02*	38,5				
0B02	32,5	0,164	0,82	0,61	1,09
0C02	27,3	<0,0001	0,65	0,54	0,79
Ipertensione	52,2	0,012	1,13	1,03	1,24
Intervento	49,7	0,008	1,26	1,06	1,50
0A02 e 0B02	35,7	0,589	0,83	0,42	1,65
0A02 e 0B02 e 0C02	37,5	0,863	0,91	0,31	2,67
0A02 e 0C02	52,0	0,190	1,40	0,85	2,30
0B02 e 0C02	29,5	0,045	0,60	0,37	0,99

Tabella 16. Copertura vaccinale (CV) e regressione logistica dei fattori che hanno influenzato la copertura vaccinale nei soggetti con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari residenti nell'AUSL di Ferrara nella stagione vaccinale 2013/2014. OR: Odds Ratio, IC 95%: intervallo di confidenza al 95%; 0A02: Malattie cardiache e del circolo polmonare; 0B02: Malattie cerebrovascolari; 0C02: Malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici; Ipertensione: Ipertensione con danno d'organo; Intervento: trapianto/sostituzione di valvola o vaso, stimolatore cardiaco. Con * è indicata la categoria di riferimento.

In Tabella 17 sono riportati i confronti relativi alla stagione vaccinale 2014/2015. e coperture vaccinali per influenza sono risultate diverse in maniera significativa per età, per Distretto di residenza, per tipologia di patologia cardiovascolare e per durata dell'esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria ($p < 0,0001$), ma non per il genere.

Stagione vaccinale 2014/2015					
	CV (%)	p	OR	IC 95%	
Genere					
Femmine	45,1	0,106	0,94	0,87	1,01
Maschi*	41,6				
Età					
0-14 anni*	20,8	<0,0001			
15-64 anni	22,6	0,763	1,07	0,69	1,66
Over 65 anni	60,3	<0,0001	4,67	3,00	7,26
Distretto di residenza					
Ovest*	35,0	<0,0001			
Centro-Nord	41,5	0,003	1,25	1,08	1,45
Sud-Est	47,3	<0,0001	1,38	1,18	1,60
Durata dell'esenzione					
<1 anno	28,6	0,770	0,90	0,45	1,81
1-4 anni	38,0	0,148	0,89	0,75	1,04
≥5 anni	31,2	<0,0001	0,74	0,68	0,80
permanente*	54,9				
Tipologia della patologia					
0A02*	36,2	<0,0001			
0B02	31,0	0,221	0,84	0,64	1,11
0C02	26,6	<0,0001	0,71	0,59	0,86
Ipertensione	48,5	0,006	1,13	1,04	1,24
Intervento	48,0	0,001	1,31	1,11	1,54
0A02 e 0B02	29,5	0,405	0,75	0,37	1,49
0A02 e 0B02 e 0C02	61,1	0,026	3,12	1,15	8,50
0A02 e 0C02	50,0	0,115	1,47	0,91	2,38
0B02 e 0C02	30,1	0,159	0,71	0,44	1,14

Tabella 17. Copertura vaccinale (CV) e regressione logistica dei fattori che hanno influenzato la copertura vaccinale nei soggetti con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari residenti nell'AUSL di Ferrara nella stagione vaccinale 2014/2015. OR: Odds Ratio, IC 95%: intervallo di confidenza al 95%; 0A02: Malattie cardiache e del circolo polmonare; 0B02: Malattie cerebrovascolari; 0C02: Malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici; Ipertensione: Ipertensione con danno d'organo; Intervento: trapianto/sostituzione di valvola o vaso, stimolatore cardiaco. Con * è indicata la categoria di riferimento.

Nel dettaglio, la copertura per la vaccinazione antinfluenzale è stata superiore in maniera statisticamente significativa negli ultrasessantacinquenni rispetto ai soggetti di 0-14 anni ($p < 0,0001$); negli individui residenti nei Distretti Centro-Nord e Sud-Est rispetto ai residenti nel Distretto Ovest ($p < 0,0001$); nei titolari di esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria illimitata rispetto ai possessori di esenzione di durata uguale o superiore cinque anni ($p < 0,0001$). La copertura vaccinale contro l'influenza è risultata statisticamente diversa rispetto agli individui che avevano ottenuto l'esenzione per

patologie appartenenti alla classe 0A02 Malattie cardiache e del circolo polmonare rispetto agli individui che usufruivano dell'esenzione per patologie della classe 0C02 Malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici ($p < 0,0001$), essere stati sottoposti ad un intervento di trapianto/sostituzione di valvola o vaso, posizionamento di stimolatore cardiaco ($p = 0,001$), ipertensione ($p = 0,006$), patologie appartenenti alla classe 0A02 Malattie cardiache e del circolo polmonare associate a patologie delle classi 0B02 Malattie cerebrovascolari associate e 0C02 Malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici ($p = 0,026$).

DISCUSSIONE

Lo studio ha valutato la copertura vaccinale per influenza nella popolazione residente nel territorio dell'AUSL di Ferrara nelle stagioni vaccinali dal 2010/2011 al 2014/2015. Come atteso, i tassi di vaccinazione antinfluenzale hanno evidenziato un trend in aumento all'aumentare dell'età, con una repentina crescita dai sessantacinque anni. Non essendo nota la distribuzione dei soggetti a rischio di età fino a sessantaquattro anni, per i quali la vaccinazione antinfluenzale sarebbe raccomandata, non è stato possibile stabilire quanto estesamente questa pratica preventiva sia stata adottata nelle fasce d'età inferiori ai sessantacinque anni. È stato tuttavia possibile riscontrare una maggiore adesione all'immunizzazione nei maschi, in età pediatrica, e, nelle femmine, nella fascia d'età 15-64 anni.

Il Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale 2017-2019 raccomanda l'immunizzazione contro l'influenza nei soggetti anziani, a partire dai sessantacinque anni, con un obiettivo minimo del 75%. I livelli di copertura vaccinale auspicabili sono stati ottenuti solo nelle fasce d'età più avanzate, dopo gli ottantacinque anni. Nonostante l'offerta gratuita ed attiva, promossa sul territorio dai Medici di Medicina Generale, anche tra gli anziani residenti nel territorio dell'AUSL di Ferrara si è assistito ad un declino delle coperture paragonabile a quello riscontrato a livello regionale (125) e nazionale (45). Il calo registrato nelle coperture di questi anni è imputabile prevalentemente a una crisi comunicativa su presunte problematiche di sicurezza, poi rivelatesi infondate. La stagione vaccinale 2014/2015 è stata, infatti, contraddistinta da una brusca diminuzione delle coperture per la vaccinazione contro l'influenza in seguito al cosiddetto "caso Fluad". A circa un mese dall'inizio di quella campagna vaccinale, furono segnalati in Italia due casi di sospette reazioni avverse con esito fatale dopo la somministrazione del vaccino antinfluenzale adiuvato Fluad. Entrambe le segnalazioni, provenienti dalla medesima ASL, si sono verificate lo stesso giorno della vaccinazione, ma con lotti differenti. L'Istituto Superiore di Sanità, sulla base del principio della massima cautela, sottopose ad esame con urgenza i due lotti. Successivamente furono inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) altre due segnalazioni in seguito alla somministrazione dello stesso vaccino: un caso di meningite con esito fatale e un caso di encefalite, tutti avvenuti con uno dei lotti già oggetto di verifica. Il numero di decessi osservati in concomitanza con la somministrazione di due soli lotti è risultato anomalo e superiore alle stagioni precedenti, pertanto, in base al solo sospetto di possibile reazione avversa grave, come previsto dalle linee guida specifiche per i vaccini dell'European Medicines Agency, fu

disposta la sospensione dei due lotti. L'analisi delle schede di segnalazione ha evidenziato che i casi di decesso presentavano vari elementi di confondimento, soprattutto l'età avanzata, la presenza di pluripatologie e la storia di terapie in grado di giustificare la reazione avversa. Anche i risultati delle analisi non hanno rilevato anomalie permettendo di escludere una relazione causale tra gli eventi riportati e la somministrazione del vaccino. L'impatto mediatico del caso ha avuto esiti ben più gravi per la salute pubblica. A partire dall'allarme sulle morti sospette, si è osservata una riduzione del numero di vaccinati, con una diminuzione complessiva dell'adesione alla campagna vaccinale 2014/2015 del 25-30% (126). In altri termini, è ragionevole attribuire ai circa 3 milioni di vaccinazioni in meno, l'andamento dei casi di influenza registrati in quella stagione.

In ciascuna delle stagioni vaccinali considerate, oltre il 95% delle immunizzazioni è stato somministrato presso l'ambulatorio di un Medico di Medicina Generale, con un trend in crescita delle vaccinazioni erogate che dal 95,4% della stagione vaccinale 2010/2011 è salito, nonostante la generale flessione nella risposta alla proposta vaccinale, al 96,9% nella stagione vaccinale 2014/2015. Uno dei fattori favorevoli all'adesione all'offerta vaccinale potrebbe proprio consistere nella capillare distribuzione sul territorio dei Medici di Medicina Generale. L'area di riferimento dell'AUSL coincide con la Provincia e si articola in tre Distretti: il Distretto Centro-Nord, su cui insiste la città capoluogo, è il più abitato, vi sono la sede dell'AUSL con gli ambulatori di Igiene Pubblica e Pediatria di Comunità centrali e la sede dell'Azienda Ospedaliero Universitaria; il Distretto Ovest è il più limitato dal punto di vista dell'ampiezza spaziale; il Distretto Sud-Est è quello più esteso e con la più bassa densità abitativa (127). Sia nel Distretto Ovest sia nel Distretto Sud-Est sono presenti ambulatori periferici di Igiene Pubblica e Pediatria di Comunità e uno stabilimento ospedaliero (rispettivamente Cento e Lagosanto). Il fatto di comprendere molti Comuni dell'area deltizia del Po, la carenza di mezzi di trasporto pubblico farebbero supporre una maggiore difficoltà nel raggiungere buoni risultati di copertura vaccinale contro l'influenza, in particolare nella popolazione anziana, nei residenti nel Distretto Sud-Est. Al contrario, proprio nei residenti nel Distretto Sud-Est sono stati raggiunti livelli di copertura vaccinale superiori in maniera statisticamente significativa rispetto agli altri Distretti, in età pediatrica in tutte le stagioni vaccinali e, negli ultrasessantacinquenni, nelle ultime due stagioni vaccinali considerate, addirittura quelle che hanno fatto registrare una flessione generale nell'adesione alla proposta vaccinale. I buoni risultati ottenuti nel Distretto Sud-Est, inducono ad attribuire un rilevante ruolo ai Medici di Medicina Generale nel favorire l'adesione alla vaccinazione nella popolazione anziana, che potrebbe incontrare maggiori difficoltà nell'accesso ai servizi sanitari.

Per meglio individuare le caratteristiche dei differenti sottogruppi di popolazione non aderenti alla vaccinazione è stato utilizzato un indice di deprivazione socioeconomica e sanitaria, calcolato a livello delle unità di censimento che compongono il Comune di Ferrara. Tale indice, considerando gli aspetti multidimensionali della stratificazione sociale, permette di identificare e valutare il rapporto esistente fra le disuguaglianze socioeconomiche e gli esiti sanitari, tra cui la vaccinazione antinfluenzale. Per questa parte dell'indagine si è scelto di focalizzare l'attenzione sulla popolazione anziana residente nel Comune di Ferrara, che rappresenta il centro urbano di maggiore importanza nell'ambito del territorio dell'AUSL di Ferrara. Le disuguaglianze socioeconomiche che sottendono le differenze negli esiti di salute nella popolazione del Comune di Ferrara sono risultate principalmente legate all'età avanzata, alla composizione familiare ed alle condizioni dell'abitazione. Il primo fattore che è entrato a far parte dell'indice di deprivazione socioeconomica e sanitaria è, infatti, completamente riferibile a variabili che evidenziano il ruolo dell'invecchiamento della popolazione. Tale aspetto pone in luce la necessità di pianificare ed adottare mezzi specifici per assicurare un invecchiamento nelle migliori condizioni possibili della popolazione nell'ottica dell'obiettivo di Active and Healthy Ageing lanciato dall'Unione Europea nel 2011 (128). Il secondo fattore invece è completamente definito da un'unica variabile che riguarda la struttura familiare: la percentuale di famiglie composte da due membri. Questo fattore rivela che, in un contesto di popolazione in progressivo invecchiamento, una famiglia di due soli componenti, di cui almeno uno di età uguale o superiore a sessantacinque anni può dare origine a disuguaglianze di salute, probabilmente da imputare alla mancanza di una rete di supporto (129-131). Il terzo fattore, infine, introduce l'elemento materiale della disuguaglianza rappresentato dalle condizioni dell'abitazione, per cui edifici datati ed in cattivo stato di conservazione ed abitazioni di piccole dimensioni identificano una condizione economica che può condurre a disuguaglianze e ripercussioni negative sugli esiti di salute. Nel complesso, l'indice di deprivazione socioeconomica e sanitaria calcolato per il Comune di Ferrara ha evidenziato che l'età avanzata, una famiglia poco numerosa ed un'abitazione di piccole dimensioni in cattivo stato di manutenzione sono fattori predittivi di disuguaglianze con possibili effetti negativi sull'adesione alla proposta di vaccinazione antinfluenzale. Diverse ricerche hanno mostrato che, anche quando si prendono in considerazione gli effetti di possibili fattori confondenti, nelle coperture vaccinali della popolazione anziana esiste un gradiente socioeconomico. Più bassa è la posizione sociale di un individuo (anche quando misurata con indicatori tra loro differenti), minore è la probabilità di ricevere la vaccinazione contro l'influenza (132). In letteratura sono presenti

studi condotti negli Stati Uniti, nel Regno Unito, in Canada, Germania e Spagna che confermano che un maggiore reddito, un più elevato livello di istruzione e migliori condizioni abitative sono fattori predisponenti all'adesione all'offerta vaccinale contro l'influenza (12, 114, 132-136). Questa ricerca ha invece, al contrario, registrato livelli di copertura vaccinale contro l'influenza più bassi nella popolazione classificata con deprivazione bassa e medio bassa. Nel contesto internazionale, lo scenario italiano si è già in passato dimostrato essere un'eccezione, caratterizzata dal fatto che le classi più svantaggiate dal punto di vista socioeconomico aderiscono con maggiore probabilità alla vaccinazione antinfluenzale (108, 137).

Uno dei fattori considerati un ostacolo all'adesione alla vaccinazione antinfluenzale è vivere in una situazione di mancanza di supporto familiare, come accade agli anziani che vivono soli, come evidenziato da una recente review (137). Questo studio ha, invece, registrato che vivere in una famiglia numerosa (con più di quattro componenti) riduce la probabilità dell'anziano di essere vaccinato contro l'influenza. Secondo uno studio francese, la numerosità dei componenti familiari non ha nessun impatto significativo sulla vaccinazione stagionale contro l'influenza (138).

L'essere ancora attivo dal punto di vista lavorativo sembrerebbe modificare l'adesione all'offerta del vaccino antinfluenzale in maniera variabile, a seconda del grado di autonomia professionale. Nelle categorie di deprivazione alta e medio alta, l'essere libero professionista ridurrebbe l'adesione, mentre essere lavoratore dipendente sembrerebbe facilitare la vaccinazione. La professione è una variabile poco considerata negli studi che si occupano dei determinanti socioeconomici che modificano la copertura vaccinale contro l'influenza. Generalmente viene esaminato esclusivamente il reddito, che può essere considerato un proxy, sebbene non del tutto adeguato. L'associazione tra livello di reddito e diminuzione o incremento dei tassi di copertura vaccinale per l'influenza ha fornito però risultati contrastanti (139).

Il ruolo della vaccinazione quale principale strumento di prevenzione primaria dell'influenza è indubbio. L'osservazione di come complicanze e decessi correlati all'infezione influenzale siano decisamente più frequenti nei pazienti affetti da patologie croniche dell'apparato cardiovascolare rispetto a pazienti affetti da altre condizioni morbose croniche suggerisce una capacità di determinare l'esacerbazione della patologia cardiovascolare pre-esistente. Un numero crescente di evidenze scientifiche (140-144) dimostrano come la vaccinazione antinfluenzale sia protettiva nei confronti degli eventi cardiovascolari acuti in pazienti affetti da patologie croniche. L'immunizzazione annuale

assume, di conseguenza, crescente valore quale strumento di prevenzione secondaria nei soggetti affetti da coronaropatie ed altre patologie cardiovascolari. Nonostante il riscontro di una significativa riduzione (50%-56%) della mortalità per cause cardiovascolari nei soggetti con accertata patologia cardiovascolare vaccinati contro l'influenza sia stata evidenziata da due studi di meta-analisi (56, 61), i livelli di copertura vaccinale nei pazienti cardiovascolari sono limitatamente indagati ed i pochi dati disponibili indicano tassi di copertura estremamente carenti.

Nei pazienti con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari rilasciata dall'AUSL di Ferrara, l'adesione all'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale ha fatto registrare il valore più elevato (50,3%) nella stagione vaccinale 2011/2012 per poi progressivamente scendere al 43,1% nella stagione vaccinale 2014/2015. In nessuna delle stagioni vaccinali considerate, l'obiettivo del 75% di immunizzazione nei soggetti con patologia cronica è stato raggiunto.

In Europa, la vaccinazione antinfluenzale nei pazienti con patologie cardiovascolari croniche raggiunge livelli molto variabili, ma comunque lontani da quelli ottimali: da valori inferiori al 20% in Francia (145), del 26% in Portogallo (146), del 32% in Polonia (147), del 52% in Spagna (148). I livelli più elevati, oltre il 66%, di adesione alla vaccinazione antinfluenzale nei pazienti con patologia cardiovascolare sono stati registrati in Corea (149). Canada e Stati Uniti raggiungono una copertura vaccinale rispettivamente del 43% e del 50,5% (150-151). Il confronto dei valori di copertura a livello internazionale non può tuttavia non tenere conto della diversa metodologia impiegata (prevalentemente indagini basate su interviste o questionari somministrati direttamente o per via telefonica, suscettibili di recall bias) e della differente modalità con cui i singoli servizi sanitari offrono o raccomandano la vaccinazione antinfluenzale nei soggetti con patologie croniche.

Il dato di copertura rilevata nei possessori di esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari nell'AUSL di Ferrara, evidenziando valori sempre superiori al 40% e fino al 50% nella stagione vaccinale 2011/2012, appare comunque particolarmente incoraggiante, seppure ancora lontano dal target ideale. Questa maggiore adesione alla proposta di vaccinazione antinfluenzale potrebbe essere dovuta al fatto che i soggetti di età uguale o superiore a sessantacinque anni, che dovrebbero comunque ricevere la vaccinazione in base all'età indipendentemente da altri fattori di rischio per le complicanze dell'infezione, non sono stati esclusi. In tutte le stagioni vaccinali esaminate, infatti, le coperture vaccinali sono risultate superiori negli ultrasessantacinquenni ed è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa dovuta all'età. Considerando invece

esclusivamente la fascia d'età 15-64 anni, i livelli di copertura ottenuti (valore minimo del 22,3% nella stagione vaccinale 2012/2013 e valore massimo del 28,3% nella stagione vaccinale 2011/2012) non si discostano rispetto al 23,3% rilevato negli adulti di 18-64 anni con malattie cardiocerebrovascolari dal Sistema di sorveglianza Passi (46).

Una maggiore copertura vaccinale è stata riscontrata nei soggetti con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria permanente, per quanto concerne la categoria di patologia cardiovascolare, per condizioni afferenti alla classe 0A02 Malattie cardiache e del circolo polmonare associate a quelle della classe 0C02 Malattie delle arterie, arteriole, capillari, vene e vasi linfatici, sia negli ultrasessantacinquenni che nella fascia 15-64 anni e, in quest'ultima categoria, anche in coloro che sono stati sottoposti ad un intervento di trapianto/sostituzione di valvola o vaso o posizionamento di stimolatore cardiaco. Una maggiore propensione a ricevere la vaccinazione antinfluenzale in queste categorie di individui potrebbe essere legata ad un grado di severità della patologia cardiovascolare superiore, come evidenziato dall'associazione di più di una condizione morbosa o dalla necessità di un trattamento, anche di tipo chirurgico, come pure dall'ottenimento di un'esenzione di durata illimitata. La gravità della malattia cardiovascolare potrebbe portare questi individui a più frequenti contatti con il personale sanitario (Medico di Medicina Generale, specialista in cardiologia) e ricevere quindi molteplici opportunità di informazione ed offerta della vaccinazione antinfluenzale. Secondo Lu et al. (151), la probabilità di ricevere la vaccinazione antinfluenzale aumenta negli adulti con patologie croniche che nell'ultimo anno hanno avuto dieci o più contatti con personale sanitario rispetto a quelli che non hanno avuto nessun contatto. Il crescente numero di accessi presso le strutture sanitarie potrebbe essere determinato dalla esistenza di pluripatologie. La coesistenza di più patologie croniche in un singolo individuo è un fenomeno crescente nei Paesi industrializzati a causa del progressivo invecchiamento della popolazione (152). La presenza di due o più patologie croniche aumenterebbe di dieci punti percentuali la copertura vaccinale contro l'influenza rispetto agli individui con una sola patologia cronica (151). Il ricorso alla vaccinazione antinfluenzale, inoltre, aumenterebbe con un'associazione dose-risposta all'aumentare della presenza di pluripatologie (153). Il maggior ricorso alla vaccinazione nei soggetti con un quadro clinico più grave concorda con i maggiori livelli di copertura vaccinale evidenziati negli anziani, presumibilmente caratterizzati da condizioni patologiche più rilevanti, ma contrasta con la teoria del cosiddetto "healthy user effect". Evidenze scientifiche (55, 154) indicano che i soggetti che scelgono di sottoporsi ad un'azione preventiva, inclusa la vaccinazione, sono maggiormente inclini ad assumere uno stile di vita più sano (maggiore attività fisica,

alimentazione salutare, evitare il fumo, maggiore attenzione al proprio benessere, contatti più frequenti con il medico) tanto da assumere quotidianamente, in maniera del tutto inconscia, atteggiamenti positivi per la propria salute.

In generale, la percentuale dei vaccinati tra gli ultrasessantacinquenni non è risultata conforme alla soglia minima auspicabile del 75%, sebbene sia stata comunque più elevata di quella registrata nei soggetti a rischio di età inferiore a sessantacinque anni. Uno dei problemi tuttora insoluti delle strategie di immunizzazione riguarda la difficoltà di riuscire ad intercettare i tutti i soggetti a rischio, per i quali la vaccinazione è indicata indipendentemente dall'età. Da ciò deriva una copertura vaccinale inaccettabilmente bassa e una persistente quota di popolazione suscettibile all'infezione. Per incrementare le coperture vaccinali nelle categorie target in modo significativo potrebbe essere intrapreso un graduale percorso di abbassamento dell'età soglia per la raccomandazione della vaccinazione antinfluenzale a partire dal sessantesimo anno di vita. Questa strategia permetterebbe di intercettare direttamente una proporzione maggiore dei soggetti a rischio che ad oggi sfuggono alla vaccinazione. Uno studio condotto in Spagna (155) ha dimostrato che una strategia vaccinale basata sull'età di raccomandazione per la vaccinazione a 60 anni è in grado di produrre un aumento della copertura vaccinale nella popolazione target: nelle Regioni Autonome che hanno ridotto il limite d'età a 60 anni, si è osservato un incremento delle coperture, in tutte le fasce d'età, rispetto alle Regioni Autonome che hanno mantenuto la vaccinazione per gli ultrasessantacinquenni (ad esempio, nella fascia 60-64 anni con patologie croniche si è passati dal 53,3% al 59,1%, nelle Regioni con età-soglia a 60 anni). I risultati di due diversi modelli farmaco-economici applicati allo scenario italiano (156) hanno documentato come l'estensione della raccomandazione vaccinale anche ai soggetti di 60-64 anni consentirebbe di raggiungere la protezione dei numerosi soggetti con patologie croniche di tale fascia di età (fornendo una risposta ad un bisogno di salute oggi non soddisfatto per le difficoltà di identificare correttamente tutte le situazioni di rischio) a costo zero. Gli aumentati costi per l'acquisto e la somministrazione del vaccino sarebbero infatti bilanciati dalla riduzione della contagiosità e della durata dell'epidemia, facendo contemporaneamente diminuire il costo per visite, ospedalizzazioni e farmaci antibiotici. Il risultato finale rappresenterebbe non solo un risparmio complessivo per il Servizio Sanitario Nazionale ma anche in termini di perdite di produttività (diminuzione dell'assenteismo dal lavoro e dei costi associati).

CONCLUSIONI

Sebbene considerata una malattia benigna, l'influenza è, tra le patologie infettive, una delle infezioni a maggior impatto sociale. Ogni anno provoca milioni di casi e migliaia di decessi in tutto il mondo. Oltre alle gravi conseguenze di salute, determina un pesante aggravio economico, sia in termini di perdita di produttività legata alle assenze lavorative, sia in costi sanitari sostenuti per il trattamento ed il ricovero dei soggetti colpiti dalle complicanze. La vaccinazione antinfluenzale, raccomandata nel nostro Paese ai gruppi a rischio per patologia o per condizione fisiologica (gravidanza) e agli ultrasessantacinquenni, rappresenta uno degli interventi più sicuri e costo-efficaci di Sanità Pubblica. Nonostante ciò, le rilevazioni indicano valori di copertura vaccinale al di sotto della soglia minima perseguibile del 75%, sia nella popolazione anziana che nei soggetti con patologie croniche.

La ricerca condotta sulla popolazione residente nell'AUSL di Ferrara ha evidenziato che i livelli di immunizzazione contro l'influenza assumono un andamento crescente all'aumentare dell'età. Tuttavia l'obiettivo di vaccinare almeno il 75% degli ultrasessantacinquenni non è stato raggiunto in nessuna delle stagioni vaccinali considerate. I migliori risultati sono stati registrati nella stagione vaccinale 2011/2012, ma la copertura vaccinale target è stata raggiunta solamente negli ultraottantacinquenni.

Uno degli ostacoli alla vaccinazione è rappresentato dalla scarsa percezione della pericolosità della malattia, inoltre, la diffusione di notizie infondate su presunte problematiche di sicurezza del vaccino antinfluenzale nella stagione vaccinale 2014/2015 ha determinato un rilevante calo delle coperture che, si sta gradualmente e faticosamente recuperando. Anche nella popolazione dell'AUSL di Ferrara è stato riscontrato un calo nell'adesione alla proposta vaccinale antinfluenzale che ha ricalcato il trend rilevato a livello regionale e nazionale. Parallelamente alla diminuzione del numero di dosi erogate e delle coperture vaccinali, si è assistito ad un costante aumento della percentuale di vaccinazioni somministrate dai Medici di Medicina Generale che, nella stagione vaccinale 2014/2015, ha toccato quasi il 97% del totale di dosi erogate. Il divario rispetto agli obiettivi di copertura indica la necessità di intraprendere azioni mirate ad aumentare la percezione della sicurezza e dell'efficacia della vaccinazione antinfluenzale nella popolazione per ritornare ai precedenti livelli di copertura ed incrementarli ulteriormente fino alla soglia minima perseguibile del 75%.

L'indagine relativa all'effetto dell'indice di deprivazione socioeconomica e sanitaria nell'adesione all'offerta della vaccinazione antinfluenzale negli ultrasessantacinquenni ha

mostrato come la deprivazione sia, principalmente, derivante da fattori legati all'invecchiamento (indice di vecchiaia, indice di dipendenza strutturale, percentuale di famiglie unipersonali composte da ultrasessantacinquenni). Le coperture vaccinali negli ultrasessantacinquenni residenti nel Comune di Ferrara sono risultate insoddisfacenti in tutte le categorie di deprivazione. Il progressivo invecchiamento globale della popolazione rappresenta indubbiamente una grande conquista, in quanto testimonia il crescente miglioramento delle condizioni di vita e i progressi della medicina, dall'altro, richiede uno sforzo in termini di rinnovata capacità di programmazione di opportuni, sistematici e urgenti interventi di politica sanitaria che investano nella ricerca dedicata all'assistenza ed al benessere degli anziani per adeguarsi tempestivamente ai mutamenti in corso e alle nuove esigenze.

Il fulcro delle iniziative volte a riguadagnare credito nei confronti della vaccinazione antinfluenzale presso la popolazione potrebbe essere sostenuto dal Medico di Medicina Generale (MMG), confermandone il ruolo chiave grazie alla diffusione capillare sul territorio ed al rapporto fiduciario di cui gode presso gli assistiti. Il MMG ha, inoltre, la possibilità di raggiungere anche i soggetti anziani fragili o non deambulanti al domicilio e di esercitare un'informazione appropriata ed un counselling specifico, anche nei confronti di coloro che si mostrano resistenti alla vaccinazione.

Il diritto alla prevenzione attraverso la vaccinazione antinfluenzale dei soggetti con malattie croniche è, di fatto, largamente disatteso, viste le bassissime coperture raggiunte nei soggetti non anziani, ma resi più fragili per la presenza di una condizione cronica. Una delle principali difficoltà consiste nell'individuazione sistematica di tali soggetti per offrire loro attivamente la possibilità di immunizzazione contro l'influenza. Gli studi presenti in letteratura sull'adesione alla proposta di vaccinazione contro l'influenza nei soggetti con patologia cardiovascolare cronica si basano essenzialmente sulla somministrazione di questionari in cui sono poste domande sulle precedenti stagioni vaccinali. Per lo studio effettuato sui soggetti titolari di esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari croniche nell'AUSL di Ferrara, è stato fatto ricorso al registro delle esenzioni ed al registro delle vaccinazioni, entrambi informatizzati e gestiti dall'AUSL di Ferrara, eliminando il recall bias.

Nei pazienti con esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria per patologie cardiovascolari croniche nella fascia d'età 15-64 anni sono stati riscontrati bassi livelli di copertura vaccinale, paragonabili ai valori stimati dal Sistema di sorveglianza Passi. L'adesione alla proposta vaccinale antinfluenzale negli individui con patologie cardiovascolari croniche ha evidenziato un incremento solo dopo il raggiungimento dei

sessantacinque anni. Le politiche vaccinali fondate esclusivamente sull'identificazione della condizione di rischio sembrano quindi non del tutto efficaci per garantire una buona copertura nei soggetti con patologia cardiovascolare cronica. Un impulso verso la promozione della vaccinazione antinfluenzale in questa categoria di popolazione a rischio potrebbe nascere dalla sinergia tra specialisti cardiologi, Medici di Medicina Generale, società scientifiche ed associazioni dei pazienti per implementare una campagna di sensibilizzazione sui benefici della vaccinazione. Un'alternativa per raggiungere i soggetti a rischio potrebbe essere, inoltre, quella di valutare un allargamento graduale della raccomandazione alla vaccinazione, indipendentemente dalla presenza di patologie croniche, a soggetti di età inferiore ai sessantacinque anni, in considerazione dell'elevata prevalenza di condizioni di rischio già a partire dai sessanta anni. Tale offerta aumenterebbe di poche unità percentuali le dimensioni della popolazione già oggi target della vaccinazione; un costo aggiunto sostanzialmente minimo rispetto al potenziale guadagno di salute grazie alla possibilità di raggiungere finalmente in modo efficace, un'ampia fetta di popolazione vulnerabile e suscettibile all'influenza, attraverso una raccomandazione unica che tenga conto esclusivamente dell'età.

BIBLIOGRAFIA

1. Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Influenza (2019). Disponibile su: www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/bod/en. [Accesso il 03/09/2019].
2. Torner N, Navas E, Soldevila N, Toledo D, Navarro G, Morillo A, Pérez MJ, Domínguez A; Working Group of the Project PI12/02079. Costs associated with influenza-related hospitalization in the elderly. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13(2): 412-6. doi: 10.1080/21645515.2017.1264829.
3. Amicizia D, Lai PL, Gasparini R, Panatto D. Influenza vaccination of elderly: relaunch time. *Ann Ig* 2018; 30(Suppl 1): 16-22. doi: 10.7416/ai.2018.2229.
4. Rodrigues E, Machado A, Silva S, Nunes B. Excess pneumonia and influenza hospitalizations associated with influenza epidemics in Portugal from season 1998/1999 to 2014/2015. *Influenza Other Respir Viruses* 2018; 12(1): 153-60. doi: 10.1111/irv.1250.
5. Barbieri M, Capri S, de Waure C, Boccalini S, Panatto D. Age- and risk-related appropriateness of the use of available influenza vaccines in the Italian elderly population is advantageous: results from a budget impact analysis. *J Prev Med Hyg* 2017; 58(4): E279-87. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2017.58.4.867.
6. Capri S, Barbieri M, de Waure C, Boccalini S, Panatto D. Cost-effectiveness analysis of different seasonal influenza vaccines in the elderly Italian population. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(6): 1331-41. doi:10.1080/21645515.2018.1438792.
7. Ministero della Salute. Circolare ministeriale. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019 (2018). Disponibile su: [www.http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=64381&parte=1%20&serie=null](http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=64381&parte=1%20&serie=null). [Accesso il 03/09/2019].
8. Epicentro. Influenza. Coperture della vaccinazione antinfluenzale in Italia (2018). Disponibile su: www.epicentro.iss.it/influenza/coperture-vaccinali. [Accesso il 03/09/2019].
9. Mackenbach JP, Kunst AE, Looman CW. Seasonal variation in mortality in The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46(3): 261-65.
10. Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am J Epidemiol* 2004; 160(5): 492- 502.
11. Fleming DM, Cross KW, Pannell RS. Influenza and its relationship to circulatory disorders. *Epidemiol Infect* 2005; 133(2): 255-62.

12. Damiani G, Federico B, Visca M, Agostini F, Ricciardi W. The impact of socioeconomic level on influenza vaccination among Italian adults and elderly: a cross-sectional study. *Preventive Medicine* 2007; 45(5): 373-79.
13. Nagata JM, Hernández-Ramos I, Kurup AS, Albrecht D, Vivas-Torrealba C, Franco-Paredes C. Social determinants of health and seasonal influenza vaccination in adults ≥ 65 years: a systematic review of qualitative and quantitative data. *BMC Public Health* 2013; 13: 388. doi: 10.1186/1471-2458-13-388.
14. Peretti-Watel P, Raude J, Sagaon-Teyssier L, Constant A, Verger P, Beck F. Attitudes toward vaccination and the H1N1 vaccine: poor people's unfounded fears or legitimate concerns of the elite? *Soc Sci Med* 2014; 109: 10-8. doi: 10.1016/j.socscimed.2014.02.035.
15. Vukovic V, Lillini R, Lupi S, Fortunato F, Cicconi M, Matteo G, Arata L, Amicizia D, Boccalini S, Bechini A, Prato R, Stefanati A, Panatto D, de Waure C. Identifying people at risk for influenza with low vaccine uptake based on deprivation status: a systematic review. *Eur J Public Health* 2018. doi:0.1093/eurpub/cky264.
16. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999; 354(9186): 1277-82.
17. Blanco-Lobo P, Nogales A, Rodríguez L, Martínez-Sobrido L. Novel approaches for the development of live attenuated influenza vaccines. *Viruses* 2019;11(2). pii: E190. doi: 10.3390/v11020190.
18. Concia E, Cazzadori AM, Azzini M, Conti M, Granà G. Influenza. In *Malattie infettive, a cura di Moroni M, Esposito R, Antinori S. Ottava Edizione. Edra Editore, Milano, 2014.*
19. Obenauer JC, Denson J, Mehta PK, Su X, Mukatira S, Finkelstein DB, Xu X, Wang J, Ma J, Fan Y, Rakestraw KM, Webster RG, Hoffmann E, Krauss S, Zheng J, Zhang Z, Naeve CW. Large-scale sequence analysis of avian influenza isolates. *Science* 2006; 311(5767): 1576-80.
20. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12(9): 1085-94. doi: 10.1586/14760584.2013.824709.
21. Krause R. The swine flu episode and the fog epidemics. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(1): 40-3.
22. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: a review of literature. *Clin Infect Dis* 2007; 44(8): 1084-88.
23. Ducatez MF, Webster RG, Webby RJ. Animal influenza epidemiology. *Vaccine* 2008; 26S: D67-D69.

24. Ghedin E, Sengamalay NA, Shumway M, Zaborsky J, Feldblyum T, Subbu V, Spiro DJ, Sitz J, Koo H, Bolotov P, Dernovoy D, Tatusova T, Bao Y, St George K, Taylor J, Lipman DJ, Fraser CM, Taubenberger JK, Salzberg SL. Large-scale sequencing of human influenza reveals the dynamic nature of viral genome evolution. *Nature* 2005; 437(7062): 1162-66.
25. Ferguson NM, Cummings DA, Chauchemez S, Fraser C, Riley S, Meeyai A, Iamsrithaworn S, Burke DS. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005; 437(7056): 209-14.
26. Esposito S, Marchisio P, Principi N. The global state of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(11 Suppl): S149-53.
27. Brese JS, Fry AM, Sambhara S, Cox NJ. Inactivated influenza vaccines. In Plotkin SA, Oresteina WA, Offit PA, Edwards KM. *Plotkin's Vaccines*. Elsevier 7^a Edizione, 2018, pagg. 456-488.
28. Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Review of the 2018–2019 influenza season in the northern hemisphere. *Weekly Epidemiological Record* 2019; 94: 345–64.
29. Muller D, Szucs TD. Influenza vaccination coverage rates in 5 European countries: a population-based cross-sectional analysis of the seasons 02/03, 03/04 and 04/05. *Infection* 2007; 35(5): 308-19.
30. Fragaszy EB, Warren-Gash C, Wang L, Copas A, Dukes O, Edmunds WJ, Goonetilleke N, Harvey G, Johnson AM, Kovar J, Lim MSC, McMichael A, Millett ERC, Nazareth I, Nguyen-Van-Tam JS, Tabassum F, Watson JM, Wurie M, Zambon M, Hayward AC on behalf of the FluWatch Group. Cohort Profile: The Flu Watch Study. *Int J Epidemiol* 2017; 46(2): e18.
31. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Revised estimates of deaths associated with seasonal influenza in the EU. ECDC Comment. Stockholm: ECDC; 24 Oct 2010. Disponibile su: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/revised-estimates-deaths-associated-seasonal-influenza-us>. [Accesso il 25/09/2019].
32. Cassini A, Colzani E, Pini A, Mangen MJ, Plass D, McDonald SA, Maringhini G, van Lier A, Haagsma JA, Havelaar AH, Kramarz P, Kretzschmar ME, on behalf of the BCoDE Consortium. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Euro Surveill* 2018; 23(16):pii=17-00454. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454E>

33. Epicentro. Epidemiologia dell'influenza (2019). Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/epidemiologia-italia>. [Accesso il 25/09/2019].
34. Epicentro. Bilancio della stagione influenzale 2018/2019 (2019). Disponibile su: https://www.epicentro.iss.it/influenza/bilancio-2018_2019. [Accesso il 25/09/2019].
35. Bella A, Castrucci MR. La sorveglianza integrata dell'influenza in Italia: i risultati della stagione 2018-19. Bollettino Epidemiologico Nazionale 2019; luglio-agosto. Disponibile su: https://www.epicentro.iss.it/ben/2019/luglio-agosto/sorveglianza-integrata-influenza-2018-19?utm_source=newsletter&utm_medium=email&utm_campaign=26settembre2019 [Accesso il 30/09/2019].
36. Boccalini S, Del Riccio M, Ninci A, Manzi F, Bechini A, Bonanni P. Epidemiologia dell'influenza stagionale in Italia. Quaderni Int Jour Pub Health 2019; 8(5): 6-23.
37. Meury S, Zeller S, Heininger U. Comparison of clinical characteristics of influenza and respiratory syncytial virus in hospitalized children and adolescents. Eur J Pediatr 2004; 163(7): 359-63.
38. Ministero della Salute. Sorveglianza epidemiologica e virologica. Protocollo Operativo InluNet: stagione 2018-19 (2018). Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2786_allegato.pdf. [Accesso il 25/09/2019].
39. Grayson ML, Melvani S, Druce J, Barr IG, Ballard SA, Johnson PD, Mastorakos T, Birch C. Efficacy of soap and water and alcohol-based hand-rub preparations against live H1N1 influenza virus on the hands of human volunteers. Clin Infect Dis 2009; 48(3): 285-91. doi: 10.1086/595845.
40. Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Influenza (Seasonal) fact sheet (2019). Disponibile su: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). [Accesso il 04/11/2019].
41. Bonanni P, Boccalini S, Zanobini P, Dakka N, Lorini C, Santomauro F, Bechini A. The appropriateness of the use of influenza vaccines: recommendations from the latest seasons in Italy. Hum Vaccin Immunother 2018; 14(3): 699-705. doi: 10.1080/21645515.2017.1388480.
42. Ministero della Salute. Circolare ministeriale del 1° luglio 2019. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2019-2020. Disponibile su: <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato2913682.pdf>. [Accesso il 24/09/2019].

43. Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. GU Serie Generale n. 41 del 18 febbraio 2017.
44. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States – Overview of vaccine recommendations for 2017–2018 and vaccination coverage rates for 2015–2016 and 2016–2017 influenza seasons. Stockholm: ECDC; 2018.
45. Ministero della Salute. Dati di copertura della vaccinazione antinfluenzale (2019). Disponibile su: <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto>. [Accesso il 24/09/2019].
46. Epicentro. Sistema di sorveglianza Passi. (2019). Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/VaccinazioneAntinfluenzale>. [Accesso il 25/09/2019].
47. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Clinical and socioeconomic impact of seasonal and pandemic influenza in adults and the elderly. *Human Vaccines & Immunother* 2012; 8(1): 21-28, DOI: 10.4161/hv.8.1.17622
48. Gurevich VS, Pleskov VM, Levaia MV, Bannikov AI, Mitrofanova LB, Urazgil'deeva SA. Influenza virus infection in progressing atherosclerosis. *Kardiologia* 2002; 42(7): 21-24.
49. Haidari M, Wyde PR, Litovsky S, Vela D, Ali M, Casscells SW, Madjid M. Influenza virus directly infects, inflames, and resides in the arteries of atherosclerotic and normal mice. *Atherosclerosis* 2010; 208(1): 90-96. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.028.
50. Bermúdez-Fajardo A, Oviedo-Orta E. Influenza vaccination promotes stable atherosclerotic plaques in apoE knockout mice. *Atherosclerosis* 2011; 217(1): 97-105. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.019.
51. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart* 2016; 102(24): 1953-56. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309983.
52. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(6): 1226-33.
53. Clayton TC, Capps NE, Stephens NG, Wedzicha JA, Meade TW. Recent respiratory infection and the risk of myocardial infarction. *Heart* 2005; 91(12):1601-02.

54. Casscells SW, Granger E, Kress AM, Linton A, Madjid M, Cottrell L. Use of oseltamivir after influenza infection is associated with reduced incidence of recurrent adverse cardiovascular outcomes among military health system beneficiaries with prior cardiovascular diseases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2(2): 108-15. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.820357.
55. Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine* 2018; 36(2): 202-06. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.078.
56. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, Ciszewski A, Vakili H, Hoffman EB, Farkouh ME, Cannon CP. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients. A meta-analysis. *JAMA* 2013; 310(16):1711-20. doi: 10.1001/jama.2013.279206.
57. Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, Rahimi K. Influenza vaccination and risk for hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J* 2017; 38(5): 326-333. doi: 10.1093/eurheartj/ehw411.
58. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350(14): 1387-97.
59. Madjid M, Naghavi M, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: a new opportunity for prevention and the need for further studies. *Circulation* 2003; 108(22): 2730-6.
60. Veljkovic V, Glisic S, Veljkovic N, Bojic T, Dietrich U, Perovic VR, Colombatti A. Influenza vaccine as prevention for cardiovascular diseases: possible molecular mechanism. *Vaccine* 2014; 32(48): 6569-75. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.07.007.
61. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 5;(5):CD005050. DOI: 10.1002/14651858.CD005050.pub3.
62. Burney LE. Influenza immunization: Statement. *Public Health Rep* 1960; 75(10): 944.
63. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2017–18 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2017; 66(2): 1-20. doi: 10.15585/mmwr.rr6602a1.

64. American Heart Association/American College of Cardiology. *Circulation* 2006; 114(14): 549-1553.
65. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 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.
66. Bittner, V, Sanderson BK. Influenza vaccination in secondary prevention: an opportunity missed. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2007; 27(4): 202- 07.
67. Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza epidemiologica integrata della pandemia influenzale da virus A/H1N1v nella stagione 2009-2010. A cura di Rizzo C, Bella A, Declich S, Rota MC e il Gruppo di Lavoro Influenza Pandemica. 2010 Rapporti ISTISAN 10/46
68. Townsend P. Deprivation. *Journal of Social Policy* 1987; 16: 125-46.
69. Jarman B. Identification of underprivileged areas. *British Medical Journal* 1983; 286: 1705-09.
70. Carstairs V, Morris R. *Deprivation and Health in Scotland*. Aberdeen University Press, 1991.
71. Cadum E, Costa G, Buggeri A, Martuzzi M. Deprivazione e mortalità: un indice di deprivazione per l'analisi delle disuguaglianze su base geografica. *Epidemiol Prev* 1999; 23: 175-83.
72. Wilkinson R, Pickett K (2009), *The spirit level: why equality is better for everyone*, London, Penguin Books.
73. Testi A, Ivaldi E. Quali bisogni per le politiche sociali locali. Una proposta di indicatore di deprivazione per valutare le condizioni socioeconomiche a livello di aree sottocomunali. In: Benevolo C (eds). *Fare impresa sociale in Liguria*. Impressioni Grafiche, Acqui Terme, 2005. Pagg. 221-48.

74. Schrijvers CTM, Mackenbach JP. Cancer patient survival by socioeconomic status in the Netherlands: a review for six common cancer sites. *J Epidemiol Community Health* 1994; 48(5):441-6.
75. Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Choice of geographic unit influences socioeconomic inequalities in breast cancer survival. *Br J Cancer* 2005; 92(7): 1279-82.
76. Mackenbach JP, Bos V, Andersen O, Cardano M, Costa G, Harding S, Reid A, Hemström O, Valkonen T, Kunst AE. Widening socioeconomic inequalities in mortality in six Western European countries. *Int J Epidemiol* 2003; 32(5): 830-37.
77. Huisman M, Kunst AE, Bopp M, Borgan JK, Borrell C, Costa G, Deboosere P, Gadeyne S, Glickman M, Marinacci C, Minder C, Regidor E, Valkonen T, Mackenbach JP. Educational inequalities in cause-specific mortality in middle-aged and older men and women in eight Western European populations. *Lancet* 2005; 365(9458): 493-500.
78. Menvielle G, Kunst AE, Stirbu I, Borrell C, Bopp M, Regidor E, Heine Strand B, Deboosere P, Lundberg O, Leclerc A, Costa G, Chastang JF, Esnaola S, Martikainen P, Mackenbach JP. Socioeconomic inequalities in alcohol related cancer mortality among men: To what extent do they differ between Western European populations? *Int J Cancer* 2007; 121: 649-55.
79. Van der Heyden JHA, SchaapMM, Kunst AE, Esnaola S, Borrell C, Cox B, Leinsalu M, Stirbu I, Kalediene R, Deboosere P, Mackenbach JP, Van Oyen H. Socioeconomic inequalities in lung cancer mortality in 16 European populations. *Lung Cancer* 2009; 63: 322-30.
80. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam JA, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, Kunst AE, European Union Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med* 2008; 358: 2468-81.
81. Leinsalu M, Stirbu I, Vagero D, Kalediene R, Kovács K, Wojtyniak B, Wróblewska W, Mackenbach JP, Kunst AE. Educational inequalities in mortality in four Eastern European countries: divergence in trends during the post-communist transition from 1990 to 2000. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 512-25.
82. Ezendam NPM, Stirbu I, Leinsalu M, Lundberg O, Kalediene R, Wojtyniak B, Martikainen P, Mackenbach J, Kunst A. Educational inequalities in cancer mortality differ greatly between countries around the Baltic Sea. *Eu J Cancer* 2008; 44(3): 454-64.

83. Cavelaars AE, Kunst AE, Geurts JJ, Helmert U, Lundberg O, Mielck A, Matheson J, Mizrahi A, Mizrahi A, Rasmussen N, Spuhler T, Mackenbach JP. Morbidity differences by occupational class among men in seven European countries: an application of the Erikson-Goldthorpe social class scheme. *J Epidemiol Commun H* 1998; 52 (4): 219-27.
84. Dalstra JA, Kunst AE, Mackenbach JP, EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. A comparative appraisal of the relationship of education, income and housing tenure with less than good health among the elderly in Europe. *Soc Sci Med* 2006; 62(8): 2046-60.
85. Kunst AE, Bos V, Lahelma E, Bartley M, Lissau I, Regidor E, Mielck A, Cardano M, Dalstra JA, Geurts JJ, Helmert U, Lennartsson C, Ramm J, Spadea T, Stronegger WJ, Mackenbach JP. Trends in socioeconomic inequalities in self-assessed health in 10 European countries. *Int J Epidemiol* 2005; 34(2): 925-305.
86. Dalstra JA, Kunst AE, Borrell C, Breeze E, Cambois E, Costa G, Geurts JJ, Lahelma E, Van Oyen H, Rasmussen NK, Regidor E, Spadea T, Mackenbach JP. Socio-economic differences in the prevalence of common chronic diseases: an overview of eight European countries. *Int J Epidemiol* 2005; 34(2): 316-26.
87. Espelt A, Borrell C, Roskam AJ, Rodríguez-Sanz M, Stirbu I, Dalmau-Bueno A, Regidor E, Bopp M, Martikainen P, Leinsalu M, Artnik B, Rychtarikova J, Kalediene R, Dzurova D, Mackenbach J, Kunst AE. Socioeconomic inequalities in diabetes mellitus across Europe at the beginning of the 21st century. *Diabetologia* 2008; 51(11): 1971-79.
88. Roskam AJ, Kunst AE, Van Oyen H, Demarest S, Klumbiene J, Regidor E, Helmert U, Jusot F, Dzurova D, Mackenbach JP. Comparative appraisal of educational inequalities in overweight and obesity among adults in 19 European countries. *Int J Epidemiol* 2010; 39(2): 392-404.
89. Mielck A, Kiess R, Stirbu I, Kunst AE. Educational level and the utilization of specialist care: results from nine European countries. Eurothine Final Report 2007: 456-470. Disponibile online al seguente indirizzo: <http://survey.erasmusmc.nl/eurothine/>.
90. Stirbu I, Kunst A, Mielck A, Mackenbach JP. Educational inequalities in utilization of preventive services among elderly in Europe, Eurothine Final Report 2007: 483-499. Disponibile online al seguente indirizzo: <http://survey.erasmusmc.nl/eurothine/>.

91. Schoen C, Osborn R, Huynh PT, Doty M, Zapert K, Peugh J, Davis K. Taking the pulse of health care systems: experiences of patients with health problems in six countries. *Health Aff (Millwood)* 2005; Suppl Web Exclusives: W5-509-25.
92. Caranci N, Costa G. Un indice di deprivazione a livello aggregato da utilizzare su scala nazionale: giustificazioni e composizione dell'indice. In: Costa G, Cislighi C, Caranci N (eds.). *Disuguaglianze sociali di salute. Problemi di definizione e di misura*. Salute e Società 2009: pagg. 58-78.
93. Lillini R, Quaglia A, Vercelli M; Registro mortalità Regione Liguria. Building of a local deprivation index to measure the health status in the Liguria Region. *Epidemiologia e Prevenzione* 2012; 36: 180-7.
94. Testi A, Ivaldi E, Busi A. Caratteristiche e potenzialità informative degli indici di deprivazione. *Tendenze nuove* 2005: 111-24.
95. Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Choice of geographic unit influences socioeconomic inequalities in breast cancer survival. *Br J Cancer* 2005; 92: 1279-82.
96. AAVV. *Approfondimenti sull'Indagine multiscopo salute Istat 2005*. Monitor 2008; 22 (Suppl 3).
97. Niggebrugge A, Haynes R, Jones A, Lovett A, Harvey I. The index of multiple deprivation 2000 access domain: a useful indicator for public health? *Soc Sci Med* 2005; 60: 2743-53.
98. Pasetto R, Sampaolo L, Pirastu R. Measures of material and social circumstances to adjust for deprivation in small-area studies of environment and health: review and perspectives. *Ann Ist Super Sanità* 2010; 46: 185-97.
99. Testi A, Ivaldi E. Material versus social deprivation and health: a case study of an urban area. *Eur J Health Econ* 2009; 10: 323-28.
100. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet* 2005; 365: 1099-104.
101. Nielsen SS, Krasnik A. Poorer self-perceived health among migrants and ethnic minorities versus the majority population in Europe: a systematic review. *Int J Public Health* 2010; 55: 357-71.
102. Bijlsma-Rutte A, Rutters F, Elders PJM, Bot SDM, Nijpels G. Socio-economic status and HbA1c in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; e3008.
103. Empana JP, Perier MC, Singh-Manoux A, Gaye B, Thomas F, Prugger C, Plichart M, Wiernik E, Guibout C, Lemogne C, Pannier B, Boutouyrie P, Jouven X. Cross-sectional analysis of deprivation and ideal cardiovascular health in the Paris

- Prospective Study 3. *Heart* 2016; 102(23): 1890-97. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309502.
104. Bray BD, Paley L, Hoffman A, James M, Gompertz P, Wolfe CDA, Hemingway H, Rudd AG; SSNAP Collaboration. Socioeconomic disparities in first stroke incidence, quality of care, and survival: a nationwide registry-based cohort study of 44 million adults in England. *Lancet Public Health*. 2018; 3(4):e185-e193. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30030-6.
 105. Poulton TE, Salih T, Martin P, Rojas-Garcia A, Raine R, Moonesinghe SR. Systematic review of the influence of socioeconomic deprivation on mortality after colorectal surgery. *Br J Surg* 2018; 105(8):959-970. doi: 10.1002/bjs.10848.
 106. Hadler JL, Yousey-Hindes K, Pérez A, Anderson EJ, Bargsten M, Bohm SR, Hill M, Hogan B, Laidler M, Lindegren ML, Lung KL, Mermel E, Miller L, Morin C, Parker E, Zansky SM, Chaves SS. Influenza-Related Hospitalizations and Poverty Levels - United States, 2010-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(5): 101–5.
 107. Sahota N, Hood A, Shankar A, Watt B, Ramaiah S. Developing performance indicators for primary care: Walsall's experience. *Br J Gen Pract* 2008; 58: 856–61.
 108. Chiatti C, Di Rosa M, Barbadoro P, Lamura G, Di Stanislao F, Prospero E. Socioeconomic determinants of influenza vaccination among older adults in Italy. *Prev Med* 2010; 51(3-4): 332-3. doi: 10.1016/j.ypmed.2010.06.008.
 109. de Andres AL, Garrido PC, Hernandez-Barrera V, Del Pozo SV, de Miguel AG, Jiménez-García R. Influenza vaccination among the elderly Spanish population: trend from 1993 to 2003 and vaccination related factors. *Eur J Public Health* 2007; 17(3): 272-77.
 110. Topuzoglu A, Ozaydin GA, Cali S, Cebeci D, Kalaca S, Harmanci H. Assessment of sociodemographic factors and socio-economic status affecting the coverage of compulsory and private immunization services in Istanbul, Turkey. *Public Health* 2005; 119(10): 862–9.
 111. Shah SM, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Cook DG. The impact of dementia on influenza vaccination uptake in community and care home residents. *Age Ageing* 2012; 41(1): 64–9.
 112. Norbury M, Fawkes N, Guthrie B. Impact of the GP contract on inequalities associated with influenza immunisation: a retrospective population-database analysis. *Br J Gen Pract* 2011; 61: e379–85.

113. Breeze E, Mangtani P, Fletcher AE, Price GM, Kovats S, Roberts J. Trends in influenza vaccination uptake among people aged over 74 years, 1997-2000: survey of 73 general practices in Britain. *BMC Fam Pract* 2004; 5:8.
114. Mangtani P, Breeze E, Kovats S, Ng ES, Roberts JA, Fletcher A. Inequalities in influenza vaccine uptake among people aged over 74 years in Britain. *Prev Med* 2005; 41(2): 545-53.
115. Brien S, Kwong JC, Charland KM, Verma AD, Brownstein JS, Buckeridge DL. Neighborhood determinants of 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccination in Montreal, Quebec, Canada. *Am J Epidemiol* 2012; 176(10): 897–908.
116. Coupland C, Harcourt S, Vinogradova Y, Smith G, Joseph C, Pringle M, Hippisley-Cox J. Inequalities in uptake of influenza vaccine by deprivation and risk group: time trends analysis. *Vaccine* 2007; 25(42):7363-71.
117. Böhmer MM, Walter D, Krause G, Müters S, Gösswald A, Wichmann O. Determinants of tetanus and seasonal influenza vaccine uptake in adults living in Germany. *Hum Vaccin* 2011; 7(12): 1317-25. doi: 10.4161/hv.7.12.18130.
118. Bocquier A, Fressard L, Paraponaris A, Davin B, Verger P. Seasonal influenza vaccine uptake among people with disabilities: a nationwide population study of disparities by type of disability and socioeconomic status in France. *Prev Med* 2017; 101: 1-7. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.05.014
119. Sammon CJ, McGrogan A, Snowball J, de Vries CS. Factors associated with uptake of seasonal and pandemic influenza vaccine among clinical risk groups in the UK: an analysis using the General Practice Research Database. *Vaccine* 2012; 30(14): 2483-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.077.
120. Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM). Programma CCM 2015. Disponibile su: <http://www.ccmnetwork.it/pagina.jsp?id=node/1947>. [Accesso il 03/09/2019].
121. Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Regional Office for Europe. Guide to tailoring immunization programmes (TIP). (2013). Disponibile su: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/poliomyelitis/publications/2013/guide-to-tailoring-immunization-programmes>. [Accesso il 03/09/2019].
122. ISTAT. GeoDemo. Disponibile su: demo.istat.it/. [Accesso il 03/09/2019].
123. Tabachnick BG, Fidell LS. Using multivariate statistics. Boston, MA: Allyn and Bacon 2001.

124. Agnelli JP, Cadeiras M, Tabak EG, Turner CV, Vanden-Eijnden E. Clustering and classification through normalizing flows in feature space. *Multiscale Model Simul* 2010; 8: 1784-802.
125. Regione Emilia Romagna. Report coperture vaccinali campagna 2017/2018. Disponibile su: <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato2729096.pdf> [Accesso il 19/11/2019].
126. Signorelli C, Odone A, Conversano M, Bonanni P. Deaths after Fluvad flu vaccine and the epidemic of panic in Italy. *BMJ* 2015; 350:h116. doi: 10.1136/bmj.h116.
127. Azienda USL di Ferrara. Profilo di salute della comunità ferrarese. Dicembre 2016. Disponibile su: http://www.ausl.fe.it/azienda/dipartimenti/sanita-pubblica/Profilo_di_salute_della_comunit_ferrarese_2016.pdf [Accesso il 19/11/2019].
128. Unione Europea. European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing. Disponibile su: https://ec.europa.eu/eip/ageing/home_en [Accesso il 19/11/2019].
129. Vercelli M, Quaglia A, Lillini R. Useful indicators to interpret the cancer burden in Italy. *Tumori* 2013; 99 (3): 425-38.
130. Casanova G, Lamura G, Principi A. Valuing and integrating informal care as a core component of long-term care for older people: a comparison of recent developments in Italy and Spain. *J Aging Soc Policy* 2017; 29: 201-17.
131. Casanova G, Lillini R. Disabilità, non autosufficienza e diseguaglianze socioeconomiche e strutturali: le strategie di cura e la correlazione esistente con l'incidenza di povertà. Uno studio pilota. *Politiche sanitarie* 2010; 11:1-8.
132. Bonito AJ, Lenfestey NF, Eicheldinger C, Iannacchione VG, Campbell L. Disparities in immunizations among elderly medicare beneficiaries 2000 to 2002. *Am J Prev Med* 2004; 27(2): 153-60; doi:10.1016/j.amepre.2004.04.004.
133. O'Malley AS, Forrest CB. Immunization disparities in older Americans: determinants and future research needs. *Am J Prev Med* 2006; 31(2): 150-8.
134. Andrew MK, McNeil S, Merry H, Rockwood K. Rates of influenza vaccination in older adults and factors associated with vaccine use: a secondary analysis of the Canadian Study of Health and Aging. *BMC Public Health* 2004; 4: 36; DOI: 10.1186/1471-2458-4-36 .
135. Böhmer MM, Walter D, Müters S, Krause G, Wichmann O. Seasonal influenza vaccine uptake in Germany 2007/2008 and 2008/2009: results from a national health update survey. *Vaccine* 2011; 29(27):4492-8.

136. Sarría-Santamera A, Timoner J. Influenza vaccination in old adults in Spain. *Eur J Public Health* 2003; 13(2): 133-7. doi:10.1093/eurpub/13.2.133.
137. Jain A, van Hoek AJ, Boccia D, Thomas SL. Lower vaccine uptake amongst older individuals living alone: a systematic review and meta-analysis of social determinants of vaccine uptake. *Vaccine* 2017; 35(18): 2315-28. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.013.
138. Vaux S, Van Cauteren D, Guthmann JP, Le Strat Y, Vaillant V, de Valk H, Lévy-Bruhl D. Influenza vaccination coverage against seasonal and pandemic influenza and their determinants in France: a cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2011; 11:30. doi: 10.1186/1471-2458-11-30.
139. Endrich MM, Blank PR, Szucks TD. Influenza vaccination uptake and socioeconomic determinants in 11 European countries. *Vaccine* 2009; 27: 4018-24.
140. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004; 25(1) :25-31.
141. 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(1): 28-32.
142. Lavallée P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M, Grabli D, Amarenco P. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke* 2002; 33(2): 513-8.
143. Liu JC, Wang TJ, Sung LC, Kao PF, Yang TY, Hao WR, Chen CC, Hsu YP, Wu SY. Influenza vaccination reduces hemorrhagic stroke risk in patients with atrial fibrillation: A population-based cohort study. *Int J Cardiol* 2017;2 32: 315-23. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.074.
144. Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, Jensen JS, Køber L, Claggett B, Hegde SM4, Solomon SD, Torp-Pedersen C, Biering-Sørensen T. Influenza Vaccine in Heart Failure. *Circulation* 2019; 139(5): 575-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036788.
145. Verger P, Fressard L, Cortaredona S, Lévy-Bruhl D, Loulergue P, Galtier F, Bocquier A. Trends in seasonal influenza vaccine coverage of target groups in France, 2006/07 to 2015/16: Impact of recommendations and 2009 influenza A(H1N1) pandemic. *Euro Surveill* 2018; 23(48). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.48.1700801.
146. Machado A, Kislaya I, Santos AJ, Gaio V, Gil AP, Barreto M, Namorado S, Antunes L, Matias Dias C, Nunes B. Factors associated to repeated influenza vaccination in

- the Portuguese adults with chronic conditions. *Vaccine* 2018; 36(35): 5265-72. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.041.
147. Nitsch-Osuch A, Gołębiak I, Wyszowska D, Rosińska R, Kargul L, Szuba B, Tyszko P, Brydak LB. Influenza Vaccination Coverage Among Polish Patients with Chronic Diseases. *Adv Exp Med Biol* 2017; 968: 19-34. doi: 10.1007/5584_2016_193.
 148. Astray-Mochales J, López de Andres A, Hernandez-Barrera V, Rodríguez-Rieiro C, Carrasco Garrido P, Esteban-Vasallo MD, Domínguez-Berjón MF, Jimenez-Trujillo I, Jiménez-García R. Influenza vaccination coverages among high risk subjects and health care workers in Spain. Results of two consecutive National Health Surveys (2011-2014). *Vaccine* 2016; 34(41): 4898-4904. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.08.065.
 149. Yang TU, Song JY, Noh JY, Cheong HJ, Kim WJ. Influenza and Pneumococcal Vaccine Coverage Rates among Patients Admitted to a Teaching Hospital in South Korea. *Infect Chemother* 2015; 47(1): 41-8. doi: 10.3947/ic.2015.47.1.41.
 150. Bare I, Crawford J, Pon K, Farida N, Dehghani P. Frequency and Consequences of Influenza Vaccination in Adults With Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol* 2018; 121(4): 491-494. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.11.008.
 151. Lu PJ, O'Halloran A, Ding H, Srivastav A, Williams WW. Uptake of Influenza Vaccination and Missed Opportunities Among Adults with High-Risk Conditions, United States, 2013. *Am J Med* 2016; 129(6): 636.e1-636.e11. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.10.031.
 152. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380(9836): 37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
 153. Harrison SM, Wei MY, Lamerato LE, Petrie JG, Toth Martin E. Multimorbidity is associated with uptake of influenza vaccination. *Vaccine* 2018; 36(25): 3635-40. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.021.
 154. Shrank WH, Patrick AR, Brookhart MA. Healthy user and related biases in observational studies of preventive interventions: a primer for physicians. *J Gen Intern Med* 2011; 26(5): 546-50. doi: 10.1007/s11606-010-1609-1.
 155. Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Rodríguez-Rieiro C, de Andrés AL, Miguel-Diez Jd, Trujillo IJ, Carrasco-Garrido P. Are age-based strategies effective in increasing influenza vaccination coverage?: the Spanish experience. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8(2): 228-33. doi: 10.4161/hv.18433.

156. Bonanni P, Gasparini R, Greco D, Mennini FS, Rossi A, Signorelli C. Abbassamento dell'età di raccomandazione della vaccinazione anti-influenzale a 60 anni: una scelta per la salute e per l'economia del Paese. Disponibile su: <http://www.societaitalianaigiene.org/site/new/images/docs/documenti/2013/parereinfluenza.pdf> [Accesso il 26/11/2019].

Un ringraziamento al Dott. Giuseppe Cosenza, al Dott. Aldo De Togni, alla Dott.ssa Annalisa Califano del Dipartimento di Sanità Pubblica dell'AUSL di Ferrara; al Dott. Sandro Guerra e al dott. Michele Greco del Dipartimento di Cure Primarie dell'AUSL di Ferrara per aver reso possibile la raccolta dei dati relativi alla mortalità, alle vaccinazioni ed alle esenzioni per patologia cardiovascolare; al Prof. Stefano Ferretti del Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università degli Studi di Ferrara per la collaborazione all'elaborazione dei dati relativi alle coperture vaccinali in relazione all'indice di deprivazione; al Dott. Roberto Lillini ed alla Dott.ssa Patrizia Furlan per la preziosa assistenza nell'elaborazione statistica dei dati.