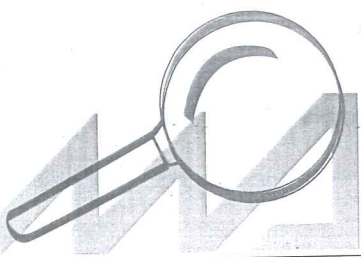


INFLUENZA: QUAL'È IL RAZIONALE DI UNA VACCINAZIONE PER I LAVORATORI?



CONTRIBUTI E ARTICOLI ORIGINALI

Pregliasco Fabrizio,
Fonte Luigi,
Schieppati Stefano.*

**Università degli Studi di Milano,
Istituto di Virologia*

La patologia influenzale coinvolge durante ogni stagione fredda una grossa fetta della popolazione con una distribuzione che copre la quasi totalità del globo. L'attenzione che da più parti viene rivolta alla patologia stessa, così come alle possibilità ed opportunità di prevenzione, è dovuta più che all'infezione primaria, che per la quasi totalità dei casi non presenta una gravità tale da mettere a repentaglio la vita del paziente sano, alle possibili complicanze legate tanto al virus dell'Influenza stesso che alle possibili sovrainfezioni dovute ad altri microrganismi patogeni [1]. Sebbene queste complicanze siano nettamente più frequenti in fasce di popolazione ben determinate, quali sono gli anziani (soprattutto se già affetti da patologie croniche quali malattie cardiovascolari o pneumologiche) [2] oppure i bambini (che per la loro età non presentano ancora una memoria immunologica appropriata), non va dimenticato che la patologia può comunque coinvolgere tutta la popolazione, e quindi anche quella più giovane e sana, compromettendo lo stato di salute con un restringimento delle comuni attività quotidiane, tanto lavorative quanto di tempo libero.

Come complemento alla prevenzione mediante vaccinazione esiste anche la possibilità di utilizzare farmaci che sono in grado, se presi tempestivamente, di diminuire la durata dei sintomi influenzali, che in casi selezionati possono risultare utili a pazienti che necessitano un livello di performance costantemente elevato [3, 4].

L'inabilità alla quale il malato colpito da patologia influenzale è sottoposto risulta sicuramente non grave in termini assoluti, ma certamente sufficiente da condizionarne le comuni attività. Il lavoro deve essere sospeso per garantire un adeguato riposo al fine di una completa guarigione, più veloce e priva di ricadute. Il danno che si può avere da queste forme di malattie è quindi sicuramente da considerare in termini di sofferenza ed anche di giornate di lavoro perse con conseguente diminuzione di produttività. Esistono vari studi che dimostrano come ogni anno l'influenza sia causa di una perdita economica assai importante. A ciò, come accennato sopra, si dovrà aggiungere il costo, difficilmente calcolabile, di diminuzione della qualità di vita che provoca un condizionamento all'immobilità a casa per alcuni giorni, e quindi alterazioni significative sul normale svolgersi delle attività del tempo libero [5].

L'influenza è caratterizzata da un altissimo tasso di diffusibilità. Quando il virus incontra una popolazione suscettibile da ogni nuovo caso possono svilupparsene tra i 10 e i 15 casi. Risulta quindi intuibile che più stretti saranno i contatti più facilmente ci sarà il passaggio da un individuo malato ad uno sano. In quest'ottica la maggiore diffusione della vaccinazione in tutte le fasce di popolazione può essere in grado di diminuire la circolazione del virus e quindi di far decrescere il tasso di incidenza dell'influenza [6].

La situazione per gli operatori sanitari in inverno risulta certamente più diffi-

cile che per il resto della popolazione, in quanto più probabilmente verranno a contatto con persone malate [7]. Da ciò le indicazioni ad aumentare la copertura vaccinale del personale sanitario, che risulta uno dei target principali del piano vaccinale. Ciò deve essere inoltre considerato come una necessità legata al bene del paziente: se è vero che il malato può infettare il sanitario, risulta anche vero il contrario. Diminuire la circolazione del virus per esempio in un reparto ospedaliero, nel quale possono essere presenti anche pazienti critici, può portare anche ad una diminuzione delle complicanze più gravi che all'influenza si possono legare [8, 9, 10]. (box 1)

Alcune tipologie di lavoratore, proprio per alcune caratteristiche del lavoro svolto, risultano essere maggiormente a rischio per le infezioni respiratorie legate all'influenza. È noto come una delle cause principali di assenteismo del personale di volo delle compagnie aeree sia proprio legato a tali patologie, con le quali facilmente questi lavoratori possono entrare in contatto nell'intero arco dell'anno dato il continuo spostamento, che li può portare nel volgere di poche ore da località climatiche con temperature elevate a località con climi assai freddi. In questa particolare condizione si può intuire come il personale di volo sia a contatto con persone che in ogni momento dell'anno possono essere portatrici del virus [11].

Esistono anche altre particolari situazioni lavorative che vedono una possibilità di infezione durante tutto

l'arco dell'anno; ad esempio si ricordi la possibilità che sussiste sulle piattaforme petrolifere: i turni di rotazione portano un ricambio di personale costante, in arrivo da ogni parte del mondo, che ciclicamente può essere causa di varie piccole epidemie. Questo rischio si è concretizzato ad esempio con outbreak su navi da crociera anche fuori dalla stagione influenzale classica [12].

VACCINI

Ai progressi nella realizzazione dei nuovi vaccini si è accompagnata un'evoluzione delle tecniche di fabbricazione che ha portato alla disponibilità di vaccini con una più elevata efficacia, in particolare la tecnologia virosomale garantisce un'elevata immunogenicità con un ottimo profilo di tollerabilità, e quindi maggiormente utilizzabile su larga scala [13, 14]. Questo tipo di vaccino è stato progettato in modo da mimare il virus dell'influenza, simulando la presentazione naturale degli antigeni grazie ai liposomi sui quali vengono agganciati gli antigeni virali (figura 1). In tal modo viene stimolata anche l'immunità cellulo-mediata [15] che garantisce una miglior risposta in termini di durata ed efficacia, grazie al fatto che il virosoma è totalmente metabolizzato dall'organismo, caratteristica che lo rende completamente biocompatibile e pertanto con una bassa reattogenicità [16].

Attualmente, data la sicurezza dei vaccini impiegati, le

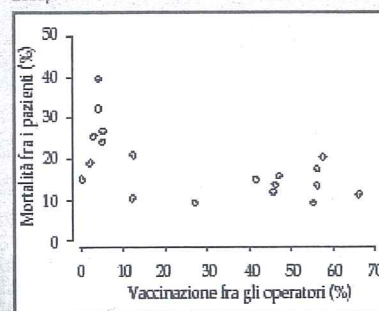
Box 1 -

Vaccinazione antinfluenzale degli operatori sanitari

Al fine di ridurre il rischio di infezione influenzale di soggetti anziani istituzionalizzati, le raccomandazioni vaccinali includono, tra i gruppi target, gli operatori sanitari. In uno studio condotto su 20 strutture ospedaliere scozzesi, gli operatori sanitari sono stati randomizzati per ospedale a ricevere o no la vaccinazione (Carman et al. 2000). La vaccinazione è terminata nell'ottobre 1999. La mortalità, registrata in un periodo di 6 mesi (18 novembre 1999 - 31 marzo 2000), è stata valutata su tutti i pazienti che erano ricoverati presso quelle strutture al 31 ottobre 1999, ossia 258 pazienti (che hanno accettato lo screening) nei centri assegnati alla vaccinazione e 269 nei centri non vaccinati.

La mortalità complessiva è stata di 102/749 pazienti (13,6%) nei centri randomizzati alla vaccinazione e di 154/688 (22,4%) nei centri randomizzati a non ricevere il vaccino, con una differenza significativa ($p = 0,014$, *odds ratio* 0,58, IC 95% 0,4-0,84). Per quanto riguarda i tamponi eseguiti sui pazienti si è osservata

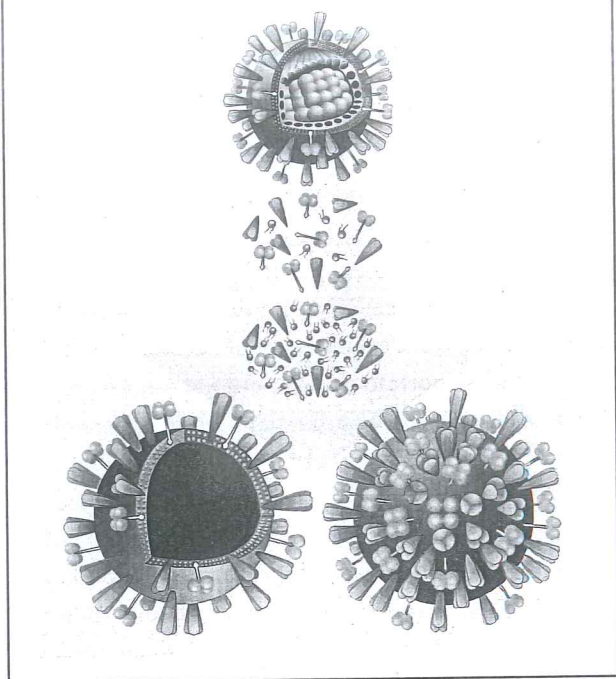
Vaccinazione degli operatori sanitari e mortalità dei pazienti, suddivise per ospedale (Carman et al. 2000)



una differenza che non raggiungeva la significatività ($p = 0,42$) a favore dei centri randomizzati alla vaccinazione, mentre su 47 tamponi eseguiti su pazienti deceduti 0/17 erano positivi nei centri randomizzati al vaccino vs 6/30 (20%) nei centri non vaccinati.

Questi risultati confermano l'importanza della vaccinazione degli operatori sanitari per ridurre il rischio influenzale negli anziani istituzionalizzati.

Fig 1 - Presentazione degli antigeni sul vaccino adiuvato virosomale che simula quella del virus nella situazione naturale



indicazioni di utilizzo possono essere esclusivamente quelle legate ad evidenze di carattere costo-beneficio e costo-efficacia, eliminando le preoccupazioni dei pazienti. Nonostante una buona fetta della popolazione risulti tuttora restia e diffidente nei confronti di questa vaccinazione, il medico potrà in tutta tranquillità consigliare questa pratica che porterà quindi solo benefici alla salute, escludendo naturalmente i pazienti che presentino le poche controindicazioni assolute a tutte le vaccinazioni.

A questo punto è necessario considerare il problema efficacia da due punti di vista: uno è quello del vantaggio economico derivante dalla non assenza del lavoratore, un altro è quello del miglioramento della qualità di vita con diminuzione della sofferenza legata allo stato di malattia.

Il primo parametro citato può essere facilmente dimostrato, in quanto tangibilmente calcolabile come differenza tra il costo della vaccinazione e quello della perdita economica eventualmente procurata dall'assenza sul lavoro. Detto ciò è necessario considerare anche che vari fattori influenzano questo ritorno economico: per esempio in annate a bassa circolazione del virus dell'influenza il risparmio può non risultare così evidente come in annate ad alta circolazione [10]; è quindi necessario vaccinare con costanza ogni anno per ottenere un reale vantaggio economico a lungo termine [17].

È necessario anche considerare ciò che porta un lavoratore al sottoporsi alla vaccinazione e ciò che lo scoraggia: uno studio americano ha dimostrato come l'interesse primario del lavoratore sia quello di non perdere giornate lavorative ma anche che lo stesso non è disposto a vaccinarsi se è lui a dover sostenere la spesa [18]. Da un punto di vista farmacoeconomico quindi è possibile ritenere consigliabile la vaccinazione antinfluenzale anche per lavoratori giovani e sani [19, 20]. La vaccinazione antinfluenzale garantisce anche un miglioramento delle condizioni di salute, spesso però i parametri utilizzati per la valutazione dei vantaggi derivati dai costi indiretti sono oggetto di discussione dato che il valore attribuito da ogni differente studio a questi costi può essere estremamente variabile influenzando notevolmente la valutazione finale [21, 22]. Queste sono le principali motivazioni per cui le correnti di pensiero sono varie in fatto di vaccinazione sui lavoratori: chi sostiene la non convenienza non può negare una riduzione dell'incidenza dell'infezione da virus dell'Influenza ma sostiene una non riduzione apprezzabile degli episodi clinici di sindrome influenzale che possono essere stati provocati anche da patogeni differenti (p.e. adenovirus e RSV) [23].

In considerazione di quanto detto sembra chiara la necessità di individuare un vaccino che garantisca un'adeguata copertura della popolazione, in modo da migliorare gli effetti sulla salute dei soggetti, mantenendo un vantaggio dal punto di vista economico per coloro che debbano sostenere la spesa delle vaccinazioni, siano essi aziende private piuttosto che il sistema sanitario nazionale.

Uno studio condotto al fine di confrontare l'efficacia di vaccini virosomali adiuvati ha dimostrato che in rapporto ai vaccini convenzionali (a subunità e split), i primi rappresentano un miglioramento in termini sia di efficacia di protezione sia di ritorno economico [24].

Ogni anno sarà quindi opportuno (come è ben noto la composizione dei vaccini influenzali è specifica per ogni annata e difficilmente non viene variata per più di due anni di seguito, proprio per le caratteristiche di variabilità de virus) effettuare una vaccinazione preventiva scegliendo un vaccino che sia in grado di fornire copertura quanto più efficace possibile, con tempistica adeguata alle indicazioni epidemiologiche della stagione, al fine di avere una protezione immunitaria massimale nel momento di massima circolazione del virus [25]. In tal senso, i vaccini virosomali, garantendo una maggiore immunogenicità aumenta la durata della protezione e quindi aumenta la maneggevolezza nell'uso in termini di programmazione della vaccinazione.

Complessivamente quindi dagli studi effettuati in questi ultimi anni, sembra conveniente proteggere i lavoratori attraverso la vaccinazione, soprattutto quelli esposti ad un maggiore rischio di contagio, onde evitare così la diffusione della malattia nell'ambiente di lavoro. Da un punto di vista socio-economico questa misura porta ad una riduzione del carico della malattia, in particolare dei costi diretti legati alle cure mediche ed indiretti legati all'assenteismo nei luoghi di lavoro.

La vaccinazione antinfluenzale è, quindi, raccomandata ai lavoratori per il quali i vantaggi delle campagne antinfluenzali all'interno delle imprese sono stati evidenziati da studi di costo-beneficio. Valutazioni farmacoeconomiche a seguito di campagne antinfluenzali in ambienti di lavoro, confermano un rapporto vantaggioso fra risorse investite per organizzare e gestire la campagna antinfluenzale all'interno delle imprese ed il risparmio dovuto al calo delle assenze per malattia ed alle variazioni dell'organizzazione del lavoro. Inoltre permette di raggiungere quella fascia di soggetti potenzialmente a rischio, non compresa nei programmi di vaccinazione del SSN, che si colloca tra i 50 ed i 64 anni di età, permettendo loro di vaccinarsi senza oneri economici.

Sulla base di quanto esposto, la vaccinazione antinfluenzale raccomandata ai soggetti lavoratori sani ed eseguita nell'ambito delle attività preventive previste dal D.Lgs 626/94, costituisce il giusto intervento preventivo che si integra appieno alla profilassi dell'influenza e delle malattie da pneumococco già previste per i soggetti anziani. In tal senso, ad esempio la Circolare riguardante la campagna di vaccinazione antinfluenzale della Regione Lombardia dello scorso anno ribadisce questa complementarietà [26] in un'ottica di Sanità Pubblica.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Farley MM, Vugia DJ, Lexau C, Stefonek KR, Patterson JE, Jorgensen JH. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health.* 2000; 90(2): 223-9.
- 2 Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA.* 2003; 289(2): 179-86.
- 3 Kaiser L, Keene ON, Hammond JM, Elliott M, Hayden FG. Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Arch Intern Med.* 2000; 160(21): 3234-40.
- 4 Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med.* 2003; 163(14): 1667-72.
- 5 Akazawa M, Sindelar JL, Paltiel AD. Economic costs of influenza-related work absenteeism. *Value Health.* 2003; 6(2): 107-15.
- 6 Carrat F, Sahler C, Rogez S, Leruez-Ville M, Freymuth F, Le Gales C, Bungener M, Housset B, Nicolas M, Rouzioux C. Influenza burden of illness: estimates from a national prospective survey of household contacts in France. *Arch Intern Med.* 2002; 162(16): 1842-8.
- 7 Saxen H, Virtanen M. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18(9): 779-83.
- 8 Carman WF, Elder AG, Wallace LA, McAulay K, Walker A, Murray GD, Stott DJ. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2000; 355: 93-7.
- 9 Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA.* 1999; 281(10): 908-13.
- 10 Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, Reeve GR, Talamonti WJ, Cox NJ, Lilac HA, Hall H, Klimov A, Fukuda K. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000; 284(13): 1655-63.
- 11 Mixeu MA, Vespa GN, Forleo-Neto E, Toniolo-Neto J, Alves PM. Impact of influenza vaccination on civilian aircrew illness and absenteeism. *Aviat Space Environ Med.* 2002; 73(9): 876-80.
- 12 Anonimus. Influenza B Virus outbreak on a Cruise ship - Northern Europe, 2000. *MMWR* 2001 50(08); 137-140.
- 13 Pregliasco F, Mensi C, Serpilli W, et al. Immunogenicity and safety of three commercial influenza vaccines in institutionalized elderly. *Aging Clin Exp Res* 2001; 13: 38-43.
- 14 Pregliasco F, Giardini G, Sandrini MC, et al. Protective efficacy of Inflenza V in elderly. Proceeding on Scientific Symposium on Vaccination against Influenza, Kemi, Finlandia, 21-24 marzo 2002
- 15 Glück R, Mischler R, Finkel B, et al. Immunogenicity of a new virosome influenza vaccine in elderly people. *Lancet* 1994; 344: 160-163
- 16 Oxford Js Liposomal influenza vaccine. A viewpoint *Biodrugs* 1999; 11 :145.
- 17 Nichol KL. Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza. *Archives of Internal Medicine.* 2001; 161(5): 749-59.
- 18 Steiner M, Vermeulen LC, Mullahy J, Hayney MS. Factors influencing decisions regarding influenza vaccination and treatment: a survey of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002; 23(10): 625-7.
- 19 Postma MJ, Jansema P, van Genugten ML, Heijnen ML, Jager JC, de Jong-van den Berg LT. Pharmacoeconomics of influenza vaccination for healthy working adults: reviewing the available evidence. *Drugs.* 2002; 62(7): 1013-24.
- 20 Nichol KL. Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza. *Arch Intern Med.* 2001; 161(5): 749-59.
- 21 Nichol KL, Mallon KP, Mendelman PM. Cost benefit of influenza vaccination in healthy, working adults: an economic analysis based on the results of a clinical trial of trivalent live attenuated influenza virus vaccine. *Vaccine.* 2003; 21(17-18): 2207-17.
- 22 Wood SC, Nguyen VH, Schmidt C. Economic evaluations of influenza vaccination in healthy working-age adults. Employer and society perspective. *Pharmacoeconomics.* 2000; 18(2): 173-83.
- 23 Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(4): CD001269.
- 24 Gasparini R, Lucioni C, Mazzi S, Pregliasco F, Sandrini G. Adjuvanted virosomal vaccine vs conventional vaccine for the control of influenza in the elderly. Economic evaluation. *J Prev Med Hyg.* 2001; 42.
- 25 Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA, Advisory Committee on Immunization Practice. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR Rec Rep.* 2003; 52(RR-8): 1-34.
- 26 Regione Lombardia, Decreto n. 13332 del 07.08.2003 Organizzazione della campagna vaccinale anti influenzale ed anti pneumococco per la stagione 2003-2004.