

Vaccinazione antinfluenzale nell'anziano: un ponte tra *unmet needs* e soluzioni *evidence-based*

Matilde Ogliastro, Andrea Orsi, Alexander Domnich

PROFONDO IMPATTO DELL'INFLUENZA SULL'ANZIANO E COME RIDURLO

Secondo le ultime stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS),¹ influenza stagionale colpisce ogni anno circa un miliardo di persone, compresi 3–5 milioni di casi gravi e 290.000–650.000 morti associate. L'epidemiologia dell'influenza ha diverse caratteristiche che variano a seconda dell'età. Innanzitutto, i tassi di attacco settimanali (così come l'incidenza cumulativa registrata durante l'intera stagione invernale) sono tipicamente più alti nei bambini piccoli per poi diminuire con l'avanzare dell'età.² D'altro canto, il tasso di mortalità è di gran lunga maggiore nell'anziano: in Europa, l'88% di morti attribuibili all'influenza si registra negli over65. In altre parole, il tasso di mortalità negli anziani è di circa 35 volte quello dei soggetti di età <65 anni.³ Verosimilmente a causa della struttura della popolazione, l'eccesso di mortalità per influenza in Italia è più alto rispetto ad altri Paesi Europei.⁴

La maggior parte delle complicanze di influenza, che possono portare agli esiti mortali, è a carico del sistema respiratorio.⁵ Queste includono un ampio spettro di entità nosologiche che coinvolgono le vie respiratorie sia alte sia basse.⁶ I danni polmonari, a causa della polmonite sia virale primaria sia da sovrainfezione batterica secondaria, sono frequenti nell'anziano.⁵ In una grande coorte di adulti giapponesi,⁷ il 4,5% (682/15.210) degli over-65 ha sviluppato una polmonite nel giro di un mese dalla diagnosi di influenza confermata in laboratorio. L'incidenza della polmonite aumentava con l'età, passando dall'1,6% negli adulti di età 65–74 anni al 9,0% nei grandi anziani di età ≥85 anni. La diagnosi di polmonite incrementava il rischio di morte di circa 4 volte.⁷

In secondo luogo, è importante tenere a mente che l'impatto dell'influenza va ben oltre le complicanze respiratorie.^{8,9} Il virus influenzale è un potente trigger per gli eventi cardiovascolari maggiori: la disfunzione endoteliale indotta dal virus può portare all'ipossimemia, alla risposta infiammatoria sistemica e alla destabilizzazione e la successiva rottura delle placche aterosclerotiche.¹⁰ Nei primi 7 giorni dopo il test positivo per influenza, l'incidenza dell'infarto miocardico acuto aumenta di 6 volte.¹¹ Un analogo incremento del rischio è stato stabilito anche per l'ictus.¹² Seppur difficili da quantificare, le complicanze a carico di altri sistemi e l'esacerbazione delle patologie croniche pre-esistenti (es., broncopneumopatia cronica ostruttiva) non sono infrequenti.^{8,9}

La vaccinazione annuale è il mezzo più efficace a disposizione della sanità pubblica al fine di ridurre notevolmente l'impatto sanitario e socioeconomico di influenza stagionale.^{13, 14} Per citare un esempio, nelle province italiane un aumento delle coperture vaccinali tra gli anziani del solo 1% ridurrebbe le morti per influenza e polmoniti dello 0,6%. In altre parole, con una media annuale di 9.293 decessi per influenza e polmonite in Italia, l'incremento di un punto percentuale risparmierebbe 56 morti premature.¹⁵ Va anche sottolineato che a differenza di diversi altri vaccini, il prezzo d'acquisto dei vaccini antinfluenzali è comparativamente basso. Insieme al fatto che l'influenza stagionale è un'infezione ad alta incidenza e alta mortalità,¹⁶ il prezzo d'acquisto non elevato migliora ulteriormente il profilo di costo-efficacia dei vaccini antinfluenzali. A questo riguardo, un recente modello americano (negli Stati Uniti sia il prezzo d'acquisto dei vaccini sia il costo della loro somministrazione sono più alti rispetto all'Italia) suggerisce¹⁷ che la vaccinazione annuale degli over65 rimane costo-efficace perfino quando l'efficacia vaccinale è del 4%.

In alcuni Paesi del mondo, come gli Stati Uniti, è in vigore la raccomandazione universale, vale a dire che la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata a tutti i soggetti a partire dai 6 mesi di età.¹⁸ Tuttavia, nella maggior parte dei Paesi la vaccinazione è offerta a determinate categorie della popolazione. L'OMS individua¹³ quattro gruppi prioritari: anziani, soggetti di qualsiasi età affetti da patologie concomitanti, donne in gravidanza e operatori sanitari. In Italia, la vaccinazione è raccomandata e offerta gratuitamente a tutti gli adulti di età ≥ 60 anni, bambini di età da 6 mesi a 6 anni compresi, donne in qualsiasi trimestre di gravidanza o nel periodo post-partum, persone di età 7–59 anni con co-morbilità (es., malattie respiratorie, cardiovascolari, epatiche, diabete, obesità e altre patologie metaboliche, insufficienza renale, immunosoppressione, etc.), operatori sanitari e altre professioni di primario interesse collettivo (es., polizia, vigili del fuoco) e alcune altre categorie.¹⁹ Per quel che riguarda l'anziano, l'estensione dell'offerta gratuita per tutti gli over60 (anziché ≥ 65 anni) è avvenuta nel 2020, durante la pandemia da COVID-19.²⁰

La triade virus-vaccinato-vaccino come determinante dell'efficacia vaccinale

L'efficacia dei vaccini antinfluenzali, intesa come riduzione degli esiti correlati all'infezione nei soggetti vaccinati rispetto ai non vaccinati,²¹ è spesso definita "subottimale".^{22, 23} Infatti, il monitoraggio dell'efficacia vaccinale sul campo condotto annualmente dai *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) negli Stati Uniti riporta²⁴ che l'efficacia vaccinale nella popolazione generale varia da stagione a stagione con una media che si attesta attorno al 40–50%. Diverse ragioni concorrono a spiegare queste stime. Infatti, l'efficacia vaccinale ha una base multifattoriale che può essere dipinta attraverso la classica triade epidemiologica, quale agente (ovvero il virus), ospite (ovvero il vaccinato) e ambiente (ovvero il vaccino).²⁵

Il primo gruppo di fattori legati alle caratteristiche del virus influenzale, che sono imprevedibili né modificabili, è il più noto. Il continuo accumulo delle mutazioni amminoacidiche nei siti antigenici delle glicoproteine di superficie (soprattutto l'emoagglutinina ma anche la neuraminidasi), il processo guidato dalla pressione selettiva degli anticorpi, porta alla comparsa delle varianti virali capaci di evadere l'immunità pre-esistente. Tale processo, noto come deriva antigenica, è più caratteristico del sottotipo A(H3N2).^{25, 26} L'incremento del numero di siti di glicosilazione dell'emoagglutinina (i.e., formazione di legami tra gli amminoacidi e oligosaccaridi) è un altro fattore virale implicato. L'aumento di glicosilazione senza alcuna modifica della sequenza amminoacidica, osservato soprattutto per i ceppi A(H3N2), maschera i siti antigenici dell'emoagglutinina, contribuendo all'evasione immune.^{25, 27} Numerosi studi sul campo confermano che l'efficacia vaccinale nei confronti del virus A(H3N2) è più bassa che nei confronti del sottotipo A(H1N1)pdm09 o dell'influenza B. Un'analisi combinata di 56 studi caso-controllo a test negativo evidenzia²⁸ come l'efficacia vaccinale nella popolazione generale del 33% [intervallo di confidenza (IC) 95%: 26–39%] contro influenza A(H3N2) è significativamente più bassa rispetto ad A(H1N1)pdm09 (61%; IC 95%: 57–65%) e influenza B (54%; IC 95%: 46–61%).²⁸ In poche parole, l'efficacia vaccinale nei confronti del virus A(H3N2) abbassa l'efficacia vaccinale “totale”.

Il secondo gruppo è riconducibile alle caratteristiche delle persone vaccinate e comprende numerosi fattori, tra cui età, sesso, co-morbilità, esposizione precedente (sia all'infezione naturale sia alla vaccinazione), assunzione di farmaci immunosoppressori e molti altri.²⁹ È evidente che molti di questi fattori non possono essere modificati. In particolare, l'età del soggetto vaccinato, il fattore probabilmente più studiato, ha un profondo impatto sulla risposta immune evidente soprattutto nei due estremi di età. Il sistema immune immaturo dei bambini piccoli insieme alla probabile assenza dell'esposizione naturale al virus influenzale determinano la necessità di due dosi di vaccino somministrate a distanza di un mese per i bambini di età <9 anni mai vaccinati in precedenza.^{19, 30} Il sistema immune dell'anziano, invece, è caratterizzato da un progressivo deterioramento delle funzioni in tutti i suoi comparti.³¹ Questo fenomeno, data la sua particolare rilevanza per l'intero volume, sarà approfondito nei paragrafi successivi. È interessante notare che il regime vaccinale pediatrico a 2 dosi non sembra essere adatto agli anziani. Confrontando l'immunogenicità di una dose singola con il regime a 2 dosi, McElhaney *et al.*³² hanno documentato una risposta anticorpale del tutto paragonabile. Al contrario, la risposta cellulare T era addirittura più stimolata nel gruppo della dose singola. I fattori legati al vaccinato e quelli legati al virus sono interconnessi. Ad esempio, uno studio italiano su più stagioni invernali (da 2018/2019 a 2022/2023)³³ dimostra come l'abbassamento dell'efficacia vaccinale nel tempo è significativo solo verso A(H3N2) e solo nei bambini e negli anziani, ma non negli adulti in età lavorativa.

Infine, il terzo gruppo dei determinanti dell'efficacia vaccinale è inerente al vaccino stesso. Infatti, la suddetta metanalisi²⁸ riporta che l'efficacia vaccinale contro il virus

A(H3N2) non è alta (33%; IC 95%: 22–43%) perfino durante le stagioni caratterizzate dalla circolazione dei ceppi antigenicamente simili a quelli vaccinali. È stato suggerito³⁴ che è proprio la scarsa immunogenicità dei vaccini standard (e non la comparsa delle mutazioni puntiformi) è responsabile dell'abbassamento di efficacia vaccinale in alcune stagioni. Nei paragrafi successivi vedremo come l'uso dei vaccini potenziati e del vaccino ad alto dosaggio in particolare può migliorare sia l'immunogenicità sia l'efficacia vaccinale nell'anziano.

L'IMMUNOSENESCENZA ALTERA LA RISPOSTA IMMUNE E PREDISPONE ALL'INFEZIONE SEVERA

Nei paragrafi precedenti abbiamo analizzato l'impatto dell'influenza stagionale sulla popolazione anziana, evidenziando l'elevata mortalità in questa fascia d'età e le difficoltà legate all'efficacia vaccinale, dovute sia a fattori virali che alle caratteristiche degli individui vaccinati. Tuttavia, per comprendere pienamente la vulnerabilità dell'anziano alle infezioni gravi, è essenziale esplorare le complesse interazioni tra invecchiamento, salute e sistema immunitario.

L'invecchiamento è un processo complesso che si sviluppa con il passare del tempo e le interazioni con l'ambiente circostante. Esso induce modifiche profonde e pervasive a livello molecolare, cellulare e sistemico, alterando la struttura e la funzionalità dei vari sistemi biologici.³⁵ Sebbene l'invecchiamento rappresenti un traguardo significativo per la società, con l'aumento della speranza di vita, comporta anche numerose sfide in termini di salute e benessere. L'OMS definisce questo fenomeno come una vera e propria "rivoluzione demografica", poiché si prevede che, entro il 2050, la popolazione mondiale di persone di età pari o superiore ai 60 anni supererà i 2 miliardi, con un impatto notevole sui sistemi sanitari globali.³⁶

Con l'aumentare dell'età, cresce anche il peso delle malattie croniche non trasmissibili, tra cui malattie cardiovascolari, diabete, patologie neurodegenerative come il morbo di Alzheimer, tumori e malattie respiratorie croniche. Queste condizioni, oltre a ridurre la qualità della vita, aumentano significativamente il rischio di complicanze in caso di infezioni come l'influenza, creando una doppia sfida per il sistema sanitario. Le malattie croniche e le malattie infettive non agiscono in modo indipendente: esiste un'interazione reciproca che amplifica i rischi per la salute. Da un lato, le patologie croniche rendono gli anziani più suscettibili alle infezioni; dall'altro, un'infezione acuta può peggiorare i sintomi di una malattia cronica preesistente, creando un circolo vizioso che aumenta la morbilità e la mortalità. Questa complessa relazione trova una spiegazione nei cambiamenti biologici associati all'invecchiamento, al centro dei quali vi è un fenomeno noto come immunosenescenza. L'immunosenescenza rappresenta il progressivo declino della funzionalità del sistema immunitario con l'età, che rende gli anziani meno capaci di rispondere efficacemente alle infezioni e riduce l'efficacia dei vaccini.

Il concetto di immunosenescenza è stato introdotto nel 1964 da Walford,³⁷ che lo delineò come una teoria per spiegare i cambiamenti del sistema immunitario legati all'invecchiamento. Successivamente, nel 2006, Franceschi *et al.*³⁸ hanno ampliato questa prospettiva introducendo il termine *inflammaging*, per descrivere lo stato di infiammazione cronica che accompagna l'immunosenescenza. Questo stato si caratterizza per un aumento persistente di molecole proinfiammatorie nell'organismo, una condizione che, sebbene inizialmente parte di un sistema di difesa naturale, con l'età diventa disfunzionale.

L'*inflammaging* non si limita a descrivere un processo biologico: esso ci offre una lente attraverso cui interpretare la crescente interazione tra immunosenescenza e patologie croniche negli anziani. Da un lato, l'immunosenescenza indebolisce le difese contro le infezioni; dall'altro, l'*inflammaging* crea un terreno fertile per l'aggravamento delle malattie croniche preesistenti e per lo sviluppo di nuove condizioni patologiche. In questo senso, invecchiamento, infiammazione e immunità si intrecciano in una rete complessa che definisce la vulnerabilità dell'organismo anziano. Per comprendere appieno questo tema, è importante prima chiarire alcuni concetti di base.

Il sistema immunitario umano è una rete complessa e ben organizzata che si divide in due principali comparti: l'immunità innata e quella adattativa. L'immunità innata rappresenta la prima linea di difesa e agisce come una risposta rapida e generalizzata contro l'invasione di agenti patogeni. Essa è composta principalmente da cellule come i fagociti e le cellule *natural killer* (NK). I fagociti, come i neutrofili e i macrofagi, sono specializzati nel riconoscere e "mangiare" i patogeni attraverso un processo noto come fagocitosi. Le cellule NK, d'altra parte, sono in grado di individuare e distruggere cellule infette da virus o cellule tumorali senza bisogno di una precedente esposizione al patogeno.

L'immunità innata è anche caratterizzata dall'uso di recettori di riconoscimento di pattern (PRR, *Pattern Recognition Receptors*), che permettono a queste cellule di riconoscere caratteristiche comuni di molti patogeni, come i lipopolisaccaridi dei batteri. Una volta che il sistema innato rileva una minaccia, attiva meccanismi per contenerla immediatamente, inclusa la produzione di citochine, piccole molecole che coordinano la risposta immunitaria e richiamano altre cellule al sito di infezione.

Tuttavia, quando il sistema innato non riesce a eliminare completamente l'infezione, entra in gioco il sistema immunitario adattativo, che è molto più specifico e capace di rispondere a una vasta gamma di patogeni. Questo sistema è costituito principalmente da due tipi di cellule: le cellule T e le cellule B. Le cellule T, che si sviluppano nel timo, sono responsabili di identificare e distruggere direttamente le cellule infette o tumorali. Le cellule B, prodotte nel midollo osseo, hanno il compito di produrre anticorpi, molecole che si legano agli antigeni, neutralizzando i patogeni o marcandoli per essere distrutti da altre cellule immunitarie.

Quando i patogeni vengono riconosciuti, le cellule presentanti l'antigene (APC, *Antigen-Presenting Cell*) come i macrofagi o le cellule dendritiche, catturano frammenti

del patogeno e li presentano alle cellule T nei linfonodi, attivando una risposta mirata. Le cellule T, tramite il loro recettore, il TCR (*T-Cell Receptor*), riconoscono gli antigeni presentati e attivano altre cellule T, come le cellule T helper (Th), che stimolano ulteriormente le risposte immuni, o le cellule T citotossiche, che eliminano le cellule infette. Nel frattempo, le cellule B, stimolate dai segnali delle cellule T, iniziano a produrre anticorpi, che legano in modo specifico gli antigeni dei patogeni, neutralizzandoli o facilitando la loro distruzione da parte di altre cellule immunitarie.

Un aspetto fondamentale del sistema immunitario adattativo è la sua capacità di memorizzare le informazioni sugli antigeni incontrati in precedenza. Le cellule T e B di memoria si formano dopo un'infezione e rimangono nel corpo per anni, pronte a rispondere rapidamente e in maniera più efficiente se il patogeno dovesse entrare nuovamente nell'organismo.³⁹ Questo è il motivo per cui, dopo una vaccinazione o una precedente infezione, il corpo è in grado di rispondere con maggiore velocità e intensità alla stessa minaccia.

I cambiamenti che si verificano con l'età nei sistemi di immunità innata e adattativa sono stati ampiamente studiati, ma i dettagli sui processi molecolari e cellulari che determinano l'infiammazione alterata con l'invecchiamento rimangono ancora in gran parte poco compresi e rappresentano un campo di ricerca in continua evoluzione.⁴⁰ Senza soffermarci su ogni aspetto nel dettaglio, possiamo tuttavia esplorare alcuni dei meccanismi più conosciuti che contribuiscono a spiegare il fenomeno dell'immunosenescenza.

L'infiammazione cronica associata all'invecchiamento si distingue per l'aumento di specifici mediatori infiammatori che circolano nell'organismo, tra cui diverse citochine proinfiammatorie come l'interleuchina-2 (IL-2) e il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α , *Tumor Necrosis Factor*).⁴¹ Studi hanno evidenziato che i livelli di queste sostanze sono significativamente più elevati negli anziani rispetto ai giovani, riflettendo uno stato di infiammazione sistemica.⁴² Le cause di questo ambiente infiammatorio cronico sono molteplici, tra cui infezioni croniche latenti che stimolano continuamente il sistema immunitario, cambiamenti nella composizione corporea con l'età, come la riduzione della massa muscolare e l'aumento del grasso viscerale che rilascia citochine proinfiammatorie, e una ridotta efficacia dei meccanismi di risoluzione dell'infiammazione acuta.⁴³

I neutrofili, fondamentali per la difesa immunitaria, mantengono un numero stabile con l'età, ma perdono funzionalità, riducendo la fagocitosi e l'efficacia nella risposta contro le infezioni. Inoltre, le alterazioni epigenetiche indeboliscono i neutrofili, aumentando infiammazione e suscettibilità alle infezioni, mentre l'invecchiamento ne compromette la migrazione, causando possibili danni a organi distanti.⁴⁴⁻⁴⁶ Nei soggetti anziani, anche i macrofagi, cruciali per la fagocitosi, si polarizzano verso uno stato pro-infiammatorio, causando danni ai tessuti e aumentando l'infiammazione sistemica.⁴⁷ Le cellule NK, essenziali per il controllo delle infezioni e dei tumori, aumentano numericamente con l'età, ma la loro capacità di eliminare cellule infette o tumorali diminuisce, riducendo l'efficacia della risposta immunitaria.⁴⁰

Ma con l'invecchiamento, anche il sistema immunitario adattativo subisce cambiamenti significativi, con i linfociti T che presentano modificazioni primarie, come l'involutione timica e disfunzione mitocondriale, e secondarie, come la riduzione della diversità del repertorio TCR e l'espansione della memoria a scapito delle cellule naïve. Questi processi compromettono la funzionalità delle cellule T, riducendo l'efficacia del sistema immunitario nel rispondere a nuovi antigeni.⁴⁸

Le cellule B sono fondamentali nell'immunità umorale, producendo anticorpi e agendo come APC per interagire con altre componenti del sistema immunitario.⁴⁹ Con l'invecchiamento, la funzione ematopoietica del midollo osseo diminuisce, riducendo il numero di cellule B naïve e compromettendo la risposta a nuovi antigeni. Sebbene le cellule B della memoria rimangano relativamente stabili, la perdita delle cellule B naïve riduce la capacità del sistema immunitario di rispondere efficacemente a nuove infezioni.⁵⁰ Questo squilibrio tra le cellule B naïve e della memoria influisce negativamente sulla risposta immunitaria adattativa negli anziani.

Un gruppo importante di cellule B nell'invecchiamento sono le cellule B associate all'età (ABC), che emergono come un fattore chiave nell'immunosenesenza.⁵¹ Con l'età infatti, il numero delle ABC aumenta, contribuendo a una ridotta risposta alle infezioni e ai vaccini, e promuovendo un ambiente infiammatorio che può favorire fenomeni di autoreattività. La riduzione delle ABC è stata correlata a miglioramenti clinici, suggerendo che queste cellule non solo siano un marker dell'invecchiamento, ma anche un potenziale bersaglio terapeutico per trattamenti in contesti patologici.

Abbiamo esplorato i meccanismi attraverso cui l'invecchiamento e l'immunosenesenza influenzano il sistema immunitario, aumentando la suscettibilità alle malattie e riducendo la capacità di rispondere in modo efficace a infezioni o vaccinazioni. Comprendere come l'immunosenesenza influenzi la risposta ai vaccini è cruciale per sviluppare strategie terapeutiche mirate, come vaccini specifici per gli anziani. Sebbene la vaccinazione sia essenziale contro le malattie infettive, la sua efficacia diminuisce con l'età, poiché, come abbiamo visto, l'immunosenesenza compromette la risposta immunitaria innata e adattativa, influenzando le cellule T, B e i linfociti helper T-follicolari, e viene aggravata da alterazioni ormonali e citochimiche.⁵² L'efficacia della vaccinazione dipende dalla cooperazione tra cellule B e T helper follicolari per la produzione di anticorpi. Negli anziani, l'invecchiamento compromette queste cellule, riducendo la produzione di citochine dalle cellule T CD4+ e limitando l'attivazione delle cellule B e la risposta anticorpale.⁵³ Aumentare la risposta delle cellule T CD4+ e garantirne la corretta localizzazione nelle aree follicolari è cruciale per migliorare l'efficacia vaccinale negli anziani.^{54, 55} La disfunzione delle cellule helper T follicolari riduce la formazione di memoria immunitaria duratura, abbassando l'efficacia complessiva della risposta. Anche le cellule ABC hanno una ridotta capacità di maturare correttamente, compromettendo l'affinità per l'antigene e l'efficacia della risposta alla vaccinazione.⁵⁶ Questo indebolimento le rende un indicatore significativo della risposta al vaccino, offrendo potenziali piste per futuri interventi.⁵⁷

In conclusione, sebbene i vaccini siano essenziali per proteggere gli anziani dalle malattie infettive, la risposta immunitaria è influenzata dall'immunosenescenza e dall'infiammazione cronica. Affrontare questi fattori attraverso interventi mirati può migliorare l'efficacia delle vaccinazioni.

Vaccini antinfluenzali "potenziati" **VERSUS** vaccini "standard"

Come abbiamo visto, l'immunosenescenza ha inevitabili ripercussioni sulla risposta ai nuovi antigeni, inclusi quelli vaccinali. La vaccinazione antinfluenzale non è un'eccezione e un'analisi di 31 studi di immunogenicità lo dimostra (Fig. 1.1) chiaramente.⁵⁸ Confrontando il tasso di sierconversione (*i.e.*, incremento del titolo post-vaccinale di anticorpi inibenti l'emoagglutinazione di almeno 4 volte), si nota una risposta inferiore ($P < 0,001$)

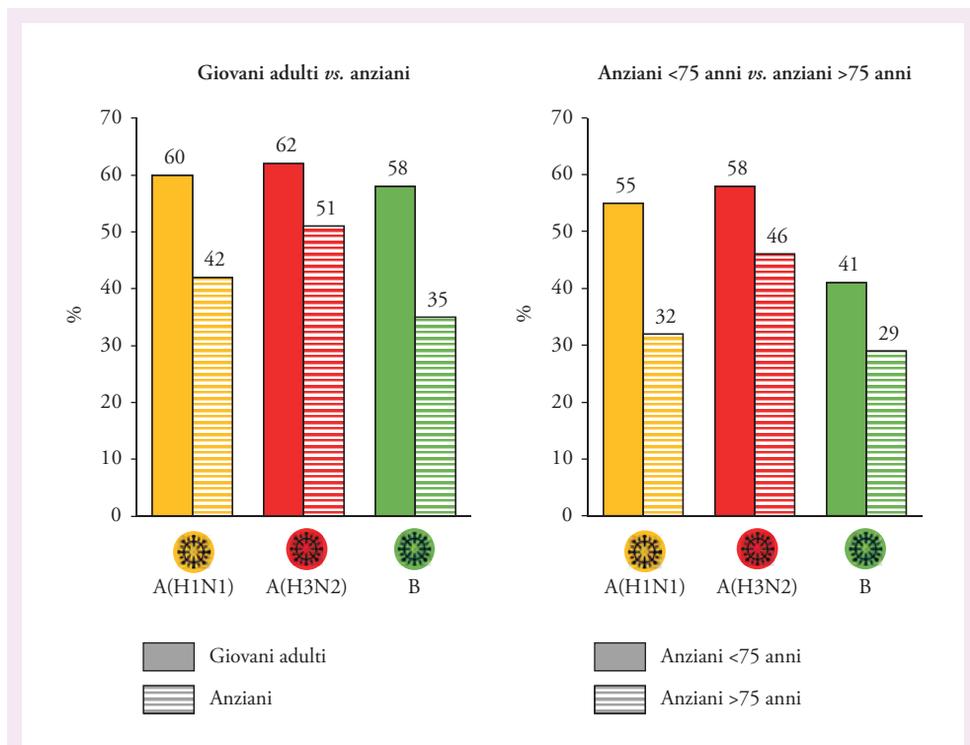


FIG. 1.1 Confronto dei tassi di sierconversione post-vaccinazione tra i giovani adulti e gli anziani (a sinistra) e tra gli anziani di età <75 anni e >75 anni (a destra) (adattato da Goodwin *et al.*⁵⁸).

Il tasso di sierconversione indica la percentuale di soggetti vaccinati che hanno registrato un incremento di almeno 4 volte nel titolo anticorpale rispetto al livello pre-vaccinale. Le percentuali sono ottenute, combinando i dati di 31 studi di immunogenicità dei vaccini antinfluenzali.