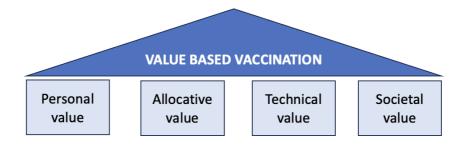


VALUE PROJECT

VAccination for Lower respiratory tract infections (LRTI) in the adUlt and Elderly italian population

Census and critical appraisal of good vaccination practices



15 NOVEMBRE 2023

Sponsor dell'iniziativa è GSK







EXECUTIVE SUMMARY

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2}, FLORIANA D'AMBROSIO¹, CIRO PAPPALARDO¹, ADA MAIDA¹, ANNA SCARDIGNO¹, ANNA NISTICÒ¹, ROMINA SEZZATINI¹, WALTER RICCIARDI¹

- Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- 2. VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), spin off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

IL VALORE DELLA VACCINAZIONE

La vaccinazione rappresenta una delle più importanti scoperte scientifiche nella storia della medicina e ha contribuito in modo fondamentale ad incrementare la speranza di vita delle popolazioni di tutto il mondo.

Il progresso delle conoscenze ha da un lato chiarito i meccanismi d'azione dei vaccini, dall'altro i progressi degli scorsi decenni nei settori della batteriologia, della virologia, dell'immunologia e della modellistica matematica applicate alle infezioni, hanno aperto orizzonti un tempo impensabili nel campo della ricerca medica. La vaccinazione è stata definita una delle più grandi scoperte mediche mai fatte dall'uomo, la cui importanza è paragonabile, per impatto sulla salute, alla possibilità di fornire acqua potabile alla popolazione (1). Per questo motivo le vaccinazioni sono valutate sotto l'aspetto scientifico e la loro applicazione su larga scala è stata presa in considerazione in virtù dei loro benefici in termini di risultati epidemiologici e clinici.

Negli ultimi cinquant'anni, a livello mondiale, i vaccini hanno permesso di ridurre di molto l'incidenza di diverse malattie infettive, riducendo drasticamente il tasso di mortalità e le complicanze associate a tali patologie. Secondo gli ultimi dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), a livello globale, i vaccini permettono di prevenire 3.5-5 milioni di morti ogni anno (2).

Oltre a ridurre i tassi di mortalità e morbosità e a limitare la diffusione di agenti patogeni, i vaccini svolgono anche un ruolo importante nella lotta alla resistenza antimicrobica (3). Le vaccinazioni possono essere una delle soluzioni più efficaci per contrastare anche la diffusione di batteri resistenti agli antibiotici in quanto aiutano a ridurre l'uso improprio di antibiotici e prevengono sviluppo e trasmissione di batteri resistenti. Tutto ciò ha un impatto importante anche da un punto di vista economico: ogni anno in Europa, ad esempio, vengono spesi 1,5 miliardi di euro a causa della resistenza antimicrobica (ad es. in Francia l'uso del vaccino anti-pneumococcico ha contribuito a ridurre l'utilizzo di antibiotici dal 49,7% al 27%).

Nonostante il valore e i benefici reali e tangibili siano riconosciuti a livello globale e molte siano state le iniziative introdotte a sostegno delle vaccinazioni negli ultimi anni, in molti Paesi europei si continua a registrare un calo delle coperture, sia in età pediatrica che in età adulta, con importanti ricadute a livello sanitario, sociale ed economico.

Il calo generale dei tassi di copertura può essere in parte attribuibile alla cosiddetta *Vaccine Hesitancy* ("esitazione vaccinale"), definita dallo *Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization* dell'OMS come la tendenza a ritardare o rifiutare la vaccinazione pur in presenza della disponibilità di tale servizio (4). La *Vaccine Hesitancy* oggi rappresenta una vera minaccia per la salute e il benessere dei cittadini, determinando effetti rilevanti sull'efficacia dei programmi di immunizzazione all'interno dei Paesi europei.

Un fattore determinante che ha portato all'aumento dello scetticismo nei confronti dei vaccini risiede, infatti, nella divulgazione di informazioni prive di fondamento scientifico, amplificate dall'utilizzo dei social media e del web. Pertanto è urgente e necessario sviluppare competenze organizzative a livello locale, nazionale e globale al fine di identificare, monitorare e indirizzare proattivamente l'esitazione vaccinale e rispondere tempestivamente ai movimenti anti-vaccinazione in caso di disinformazione o di potenziali eventi avversi (5).

Una survey dell'Eurobarometro del 2019 (6) ha messo in luce come in Europa soltanto l'85% dei cittadini ritiene che i vaccini siano efficaci nella prevenzione delle malattie infettive (la percentuale scende al 78% per la popolazione italiana). Allo stesso tempo, quasi la metà della popolazione ha paura degli effetti indesiderati gravi. Solo la metà degli europei intervistati è cosciente del fatto che influenza e meningite possono causare il decesso (rispettivamente 56% e 53%), mentre percentuali ancora minori si riscontrano per epatite (40%), morbillo (37%) e tetano (22%).

Sono preoccupanti i dati che riguardano l'Italia: quasi la metà della popolazione (48% vs. il 29% degli europei) ritiene che le vaccinazioni siano importanti solo per i bambini. Un terzo della popolazione è convinto che i vaccini indeboliscano il sistema immunitario o che possano causare la malattia da cui proteggono (34%). Un quarto della



popolazione ritiene che non sia importante ricevere le vaccinazioni raccomandate (il dato complessivo europeo è 15%).

Dal documento emerge, quindi, la necessità di intensificare gli sforzi per un'informazione corretta sull'efficacia e la sicurezza dei vaccini e sulla gravità delle malattie prevenibili da vaccino: il persistere di conoscenze errate genera una situazione che porta inevitabilmente alla perdita di fiducia nei confronti delle vaccinazioni come strumento di prevenzione.

Il valore della prevenzione vaccinale va oltre il perimetro della sanità. Le patologie prevenibili con vaccino hanno impatti molto importanti non solo sul sistema sanitario e socio-assistenziale, ma anche sul sistema produttivo ed economico. Peraltro, i benefici derivanti dalle vaccinazioni non sono limitati al miglioramento di situazioni cliniche o epidemiologiche, come la prevenzione di malattie e dei loro esiti, con le conseguenze economiche a questo connesse, ma esse sono anche in grado di promuovere la crescita economica dei Paesi nonché la riduzione della povertà (7). La vaccinazione contribuisce alla sostenibilità della spesa sanitaria pubblica grazie ai possibili risparmi generati in termini di riduzione di: numero di ricoveri, spese per le cure mediche per la malattia e le eventuali complicanze in fase acuta, sequele permanenti, recrudescenze ed epidemie. Riduce, inoltre, la mancata produttività per assenza dal lavoro (8). Risulta, pertanto, fondamentale valutare i costi della non vaccinazione (es. costi per malattie prevenibili con vaccinazioni consigliate) e realizzare politiche che favoriscano la pratica vaccinale in tutto il mondo. Pertanto, il valore economico delle vaccinazioni, in aggiunta a quello scientifico, è un aspetto che dovrebbe favorirne la massima diffusione. Purtroppo la crisi economica che ha investito i Paesi industrializzati ci induce ad una necessaria razionalizzazione della spesa anche in ambito sanitario, con la conseguente minore propensione all'acquisto e all'implementazione di nuovi vaccini, pur nell'evidenza di una loro sempre maggiore sicurezza ed efficacia. Di fatto l'attenzione dei decisori tende ad orientarsi più verso un'ottica di contenimento piuttosto che verso una di investimento, con il risultato che le vaccinazioni vengono prese in considerazioni immediatamente solo se generatrici di risparmio dal punto di vista del Servizio sanitario e se il ritorno dell'investimento è a breve termine. Tuttavia, programmi di vaccinazione efficaci possono generare risparmi per i sistemi sanitari, liberando risorse da reinvestire per sostenere l'innovazione in sanità.

Rispetto ad altri settori, investire in vaccinazione garantisce un notevole ritorno: per 1 dollaro speso se ne risparmiano da 16\$, per i costi della malattia evitati, a 44\$, se si considerano anche l'aumento delle risorse da reinvestire a disposizione dei sistemi sanitari e l'aumento della durata e qualità della vita della popolazione (9).

Peraltro, ai valori clinico-epidemiologico ed economico delle vaccinazioni dovrebbe essere aggiunto anche il valore sociale della pratica vaccinale.

Il fenomeno della protezione comunitaria ottenibile per molti vaccini, a seguito del raggiungimento di un'elevata copertura immunitaria nella popolazione bersaglio, più comunemente nota come" immunità di gregge" o "immunità di comunità", ha rappresentato da sempre il valore aggiunto della vaccinazione a livello sociale.

Un'elevata copertura vaccinale è in grado di fornire un'immunità di gruppo, proteggendo in questo modo le comunità dai rischi di diffusione delle malattie. Proprio per tale motivo non è pensabile che i benefici della vaccinazione non siano disponibili in modo equo per tutta la popolazione. Ciò costituisce anche la ragione storica delle politiche di obbligo vaccinale che hanno accompagnato le vaccinazioni.

L'immunità di gruppo protegge indirettamente gli individui con minore accesso ai programmi di assistenza sanitaria o di vaccinazione nonché coloro che non possono beneficiare direttamente delle vaccinazioni (es. i neonati troppo piccoli per essere vaccinati, i soggetti immunocompromessi, i soggetti immunosenescenti).

Il valore sociale delle vaccinazioni si riflette, quindi, sia sul singolo individuo sia sulla collettività. Per la maggior parte delle malattie, ottenere elevate coperture vaccinali permette infatti di contenere la circolazione del microrganismo responsabile e, conseguentemente, garantisce una protezione alla comunità, cioè anche ai non vaccinati. L'impatto sulla salute della popolazione risulta dunque notevole in termini di contenimento dei danni della malattia o delle sue complicanze (morbosità, mortalità, ricorso a cure mediche, ospedalizzazioni) e di riduzione dei costi sia diretti che indiretti.

Le malattie infettive non riconoscono confini geografici e/o politici e tutte, ma in particolare quelle prevenibili da vaccino, richiedono un approccio globale e non localistico per la loro prevenzione ed il loro controllo: le grandi battaglie dell'OMS per l'eliminazione di una malattia infettiva vengono spesso realizzate sulla base di strategie vaccinali globali. Tali strategie richiedono necessariamente l'abbattimento di barriere ideologiche e politiche, ma anche di ostacoli economici e culturali, a favore di un approccio collettivo e globale a difesa della salute delle popolazioni, così come chiaramente esplicitato nella *Immunization Agenda 2030* (10).



Anche l'Unione Europea si propone di incentivare lo sviluppo di una comune politica europea di Sanità Pubblica, dal momento che il fenomeno della globalizzazione tende ad allargarsi ed i confini tra Paesi dell'Unione Europea diverranno sempre meno rilevanti (11).

In Italia, il Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (12) ed il suo successivo aggiornamento (PNPV 2023-2025) (13) rappresentano un importante contributo per la tutela della salute pubblica nel nostro Paese, rappresentando uno strumento all'avanguardia che rende l'Italia il Paese europeo con il più completo piano vaccinale. In definitiva, le vaccinazioni rappresentano un intervento importante di Sanità Pubblica, uno strumento da sostenere con ogni mezzo per scongiurare a tutta la popolazione l'ombra e il peso di malattie infettive che sono, invece, potenzialmente contrastabili.

Il significato e l'importanza del "valore" per i Sistemi Sanitari.

Per affrontare le sfide attuali dell'assistenza sanitaria mondiale occorre riorganizzare il "sistema salute" tenendo in considerazione le esigenze di tutti gli *stakeholders* e ponendo al centro il "valore". Il concetto di valore non deve riferirsi solo agli esiti di salute (*outcome*) relativi ai costi, ma deve tener conto di quanto bene le risorse siano distribuite a differenti gruppi di popolazione (*valore allocativo*), di quanto queste risorse siano appropriatamente usate per raggiungere risultati di salute, relativamente ad individui con specifici bisogni, presenti nella popolazione (*valore tecnico*) e di quanto questi risultati di salute siano allineati al sistema valoriale di ciascun individuo e alle sue preferenze (*valore personale*).

Nel 2019 anche *l'Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health* (EXPH) istituito dalla Commissione Europea, ha pubblicato un importante documento dal titolo "*Opinion on Defining value in Value-Based Healthcare*" (14). Il gruppo di esperti propone il modello di "**quadruple value**", aggiungendo una quarta dimensione del valore: **il valore sociale o societal value**.

L'EXPH propone, quindi, l'assistenza sanitaria basata sul valore come un concetto completo fondato su quattro *value-pillars*: un'assistenza adeguata per raggiungere gli obiettivi personali dei pazienti (*valore personale*), il conseguimento di migliori risultati possibili con le risorse disponibili (*valore tecnico*), un'equa distribuzione delle risorse tra tutti i gruppi di pazienti (*valore allocativo*) e il contributo dell'assistenza sanitaria alla partecipazione e alla connessione sociale (*valore sociale*). Queste quattro dimensioni del "valore" assicurano i pilastri fondamentali dei sistemi sanitari basati sulla solidarietà: il principio di equità può essere assicurato da un'equa allocazione delle risorse; un'equa distribuzione può essere assicurata dal contributo dell'assistenza sanitaria alla coesione sociale; l'efficienza può essere garantita da un'ottimale allocazione delle risorse; la centralità del paziente e la qualità dell'assistenza possono essere garantite da un'interazione, mirata su benefici per la salute, tra medici e pazienti.

Inoltre, l'EXPH identifica alcune iniziative necessarie per aumentare il "valore" (e ridurre gli sprechi), quali:

- 1. Implementare iniziative centrate sul paziente, favorendo processi decisionali condivisi;
- 2. Riallocare le risorse da un'assistenza sanitaria di basso valore ad una di alto valore: disinvestire per reinvestire;
- 3. Lavorare su inappropriatezza e variazioni ingiustificate;
- 4. Lottare contro corruzione, frode e uso improprio delle risorse;
- 5. Aumentare il valore pubblico nella ricerca biomedica e sanitaria;
- 6. Creare politiche regolatorie per un accesso equo a farmaci di alto valore (ma costosi);
- 7. Incentivare una più equa distribuzione e un uso più ottimale delle risorse.

Una riallocazione delle risorse da interventi sanitari di basso valore ad interventi di alto valore è percepita dall'Expert Panel come la principale necessità dei sistemi sanitari europei sostenibili e resilienti. Una strategia a lungo termine, promossa da un solido sistema di *Governance*, è raccomandata al fine di realizzare un cambiamento culturale che consenta di reinvestire risorse in un'assistenza sanitaria di alto valore.

Sulla base di quanto descritto, risulta evidente l'esigenza di prendere in esame una Strategia value-based di Immunizzazione Globale, con l'obiettivo di mettere concretamente il cittadino/paziente al "centro". Questa esigenza è strettamente collegata all'evidente impatto sociale delle vaccinazioni e alle difficoltà crescenti di Sistemi Sanitari che, seppur attraversati da profonde trasformazioni organizzative e stretti nella morsa di una crescita esponenziale dei bisogni di salute, a fronte di una dotazione essenzialmente isorisorse, sono chiamati ad assicurare una gestione unitaria e integrata delle patologie prevenibili da vaccino.



Questo approccio *value(S)-based* si sposa perfettamente con l'agenda promossa nel settembre 2019 dalla Commissione Europea e dall'OMS che hanno pubblicato il documento "Dieci azioni verso la vaccinazione per tutti" (15), definendo un vero e proprio decalogo per garantire la vaccinazione per tutti e contrastare, e laddove possibile eliminare, le malattie prevenibili con vaccino. Le dieci azioni prevedono:

- 1. Promuovere a livello globale la *leadership* politica e l'impegno nei confronti della vaccinazione e costruire una collaborazione e una *partnership* efficace a livello nazionale, regionale e locale con autorità sanitarie, operatori sanitari, società civile, comunità, scienziati e industria per proteggere tutti e ovunque, sostenendo il raggiungimento di elevate coperture vaccinali.
- 2. Garantire l'introduzione e l'attuazione di strategie di vaccinazione a livello nazionale in tutti i paesi e il rafforzamento della stabilità finanziaria, in linea con i progressi verso una copertura sanitaria universale.
- 3. Creare sistemi di sorveglianza efficaci delle malattie prevenibili da vaccino.
- 4. Affrontare le cause all'origine della riluttanza nei confronti dei vaccini, aumentando la fiducia nella vaccinazione, nonché progettando e attuando interventi basati sulle prove.
- 5. Sfruttare il potere delle tecnologie digitali, al fine di rafforzare il monitoraggio dell'efficacia dei programmi di vaccinazione.
- 6. Sostenere gli sforzi della ricerca per creare costantemente dati sull'efficacia e la sicurezza dei vaccini e sull'impatto dei programmi di vaccinazione.
- 7. Proseguire gli sforzi e gli investimenti, compresi nuovi modelli di finanziamento e di incentivi, nel campo della ricerca, dello sviluppo e dell'innovazione di nuovi vaccini.
- 8. Attenuare i rischi di carenza di vaccini migliorando i sistemi di monitoraggio, proiezione, acquisto, consegna e stoccaggio dei vaccini e la collaborazione con i produttori e con tutti coloro che prendono parte alla catena di distribuzione, per utilizzare al meglio la capacità di produzione o per aumentare quella esistente.
- 9. Incoraggiare i media e i professionisti del settore sanitario a fornire al pubblico informazioni efficaci, trasparenti e obiettive per contrastare le informazioni false e fuorvianti, coinvolgendo anche le piattaforme social e le tecnologiche digitali.
- 10. Allineare e integrare la vaccinazione nelle agende globali in materia di sanità e sviluppo, mediante una nuova agenda 2030 in materia di vaccinazione.

Il documento rappresenta un importante atto per rinforzare l'implementazione delle strategie vaccinali già in atto e programmare adeguatamente quelle future. Oltre alla raccomandazione di offrire un supporto politico all'uso della vaccinazione come strumento di salute globale, appaiono rilevanti i temi quali la sostenibilità economica, il monitoraggio delle strategie intraprese, l'uso delle nuove tecnologie digitali, come i sistemi informativi dedicati e le anagrafi vaccinali, di cui i programmi vaccinali possono avvantaggiarsi.

Un altro elemento importante che emerge dalla letteratura scientifica più recente è la necessità di prendere in considerazione il valore complessivo delle vaccinazioni, al fine di promuovere, nel campo delle vaccinazioni, un processo decisionale "value-based" (16, 17).

Il gruppo di ricerca VIHTALI ha recentemente pubblicato un paper sulla *Value-based Vaccination* definendo, con uno *Steering Committee* Internazionale, raccomandazioni utili ed *evidence-based* per guidare un processo decisionale basato sul valore complessivo delle vaccinazioni. Le raccomandazioni prodotte si riferiscono a tre importanti aree: ricerca, processo decisionale ed *engagement* dei cittadini (17). Gli autori concludono il loro studio sottolineando quanto segue: "...the strengthening of the evidence and data generation will be fundamental to inform evidence-based vaccination policies relied on new or improved assessment frameworks able to recognize the full value of vaccine(s)/vaccination. Lastly, the progression toward a value-based vaccination should be also based on the active and informed involvement of all relevant stakeholders".

Il successo delle vaccinazioni, quindi, dipende non solo dalle scelte del Paese, ma anche dall'impegno di tutti gli stakeholders per le rispettive competenze. Per promuovere il benessere dei cittadini e migliorare la buona salute è necessario utilizzare un approccio olistico e definire una visione strategica intersettoriale e multisettoriale. In questa ottica occorre armonizzare il sistema della Prevenzione in ogni Paese, secondo i principi della Salute in tutte le politiche (18), al fine di ridurre le disuguaglianze e i costi sanitari e sociali e garantire uno sviluppo sostenibile, come previsto dall'Agenda 2030 delle Nazioni Unite. L'attuale quadro epidemiologico, caratterizzato dall'invecchiamento della popolazione, dalla elevata prevalenza delle malattie croniche non trasmissibili, dall'emergenza COVID19 e ri-



emergenza di altre malattie infettive, dai numerosi rischi per la salute correlati a fattori ed esposizioni ambientali, richiede una forte focalizzazione della programmazione strategica sulla prevenzione e sulla promozione della salute. È necessario, pertanto, che gli operatori sanitari, l'intera Comunità Scientifica, le Istituzioni e l'Industria si impegnino in collaborazioni con i più importanti soggetti della società civile interessati e che siano coinvolti, ciascuno per le proprie possibilità, competenze e responsabilità, per favorire il corretto utilizzo dei vaccini e nel salvaguardare l'indiscusso valore sociale delle vaccinazioni.

LE LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS (LRTIs) E IL VALORE DELLA VACCINAZIONE NELLA POPOLAZIONE ADULTA-ANZIANA.

La salute è una dimensione fondamentale che è alla base del benessere individuale e collettivo. Il raggiungimento, da parte di tutte le popolazioni, del più alto livello possibile di salute è uno degli obiettivi specificati dall'OMS, oltre che dalla nostra Costituzione, che definisce la salute come diritto fondamentale dell'individuo e interesse della collettività. Il nostro Paese è stato caratterizzato dal continuo miglioramento delle condizioni di salute, con il progressivo incremento della longevità e l'Italia permane nel tempo uno dei paesi con la più alta speranza di vita alla nascita nel contesto europeo. Continui miglioramenti hanno riguardato tutte le fasi della vita, dalla riduzione della mortalità infantile ai consistenti progressi nell'età adulta e senile, contrassegnati anche dall'evoluzione positiva della mortalità evitabile e da incrementi nella qualità della sopravvivenza in età anziana (19).

Nel corso del 2020, tuttavia, il diffondersi della pandemia di coronavirus SARS-CoV-2 su scala mondiale ha rappresentato una delle minacce più importanti per la salute, registrate negli ultimi decenni. L'epidemia ha colpito in modo dirompente soprattutto la popolazione più fragile e anziana (20), aggravando al contempo le disuguaglianze sociali che affliggono il nostro Paese. Tuttavia, l'Italia permane nel tempo uno dei paesi più longevi nel contesto internazionale.

Rispetto ai dati più recenti di Eurostat sulla speranza di vita alla nascita aggiornati al 2019, il nostro Paese si confermava ancora una volta al secondo posto tra i 27 paesi dell'Unione europea, con 83,6 anni, dopo la Spagna (con un valore pari a 84 anni) e con un vantaggio di vita attesa di +2,3 anni rispetto alla media UE 27 (pari a 81,3 anni) (21).

I notevoli progressi della sopravvivenza e la contestuale riduzione della fecondità in Italia hanno quindi rivoluzionato la struttura demografica della popolazione, posizionando il nostro paese tra i primi al mondo per invecchiamento della popolazione.

Nell'ultimo ventennio, inoltre, il fenomeno dell'invecchiamento in Europa ha subito un'accelerazione: fra il 1990 e il 2012 la percentuale della popolazione over 65 è passata dal 13,7% a oltre il 18% nel 2012.

Le proiezioni Eurostat stimano, inoltre, che tale percentuale è destinata ad aumentare, arrivando al 28,6% entro il 2050 (22). Già ad oggi le persone di 65 anni ed oltre costituiscono il 23,4% del totale della popolazione italiana residente.

Se da un lato questi dati rappresentano un indubbio successo sul piano della sanità pubblica, in quanto evidenziano una aspettativa di vita molto alta, allo stesso tempo, richiamano l'attenzione sulla necessità di ulteriori interventi di sostegno alle politiche sanitarie e sociali. Una società che invecchia può rappresentare non solo un successo ma anche una sfida per la società. Un effetto negativo del rapido invecchiamento della popolazione è costituito dall'aumento della disabilità legata a malattie croniche non trasmissibili che costituiscono, anche in Italia, uno dei più importanti problemi di sanità pubblica (23).

Invecchiare in buona salute è, pertanto, l'obiettivo prioritario delle strategie nazionali, europee ed internazionali.

Le Istituzioni sanitarie devono confrontarsi, quindi, con nuove sfide di salute pubblica, sempre più importanti e derivanti dall'incremento della speranza di vita (23). Tra queste sfide merita particolare attenzione la più lunga sopravvivenza di pazienti con malattie croniche (cardiopatie, broncopneumopatie, patologie metaboliche e così via) e quindi di soggetti fragili che nel corso di malattie infettive vaccino-prevenibili possono più frequentemente presentare complicanze o andare incontro ad uno scompenso della loro patologia di base, e la cui gestione clinica, oltre ad essere particolarmente complessa, comporta un importante impegno di risorse umane ed economiche. Rilevante risulta essere anche il fenomeno dell'immunosenescenza, associato ad una progressiva riduzione della funzione del sistema immunitario che non garantisce una adeguata risposta fisiologica alle malattie infettive e si associa alla riduzione dell'immunità acquisita nell'infanzia.

Le infezioni da agenti vaccino prevenibili, come alcune *Lower Respiratory Tract Infections* (LRTIs), rappresentano una critica possibilità verso complicanze gravi in alcune categorie di soggetti quali appunto bambini, anziani, persone con



comorbidità e malattie croniche. Purtroppo però la conoscenza da parte della popolazione (specialmente quella a rischio) dei benefici derivati dalla vaccinazione contro tali patologie sono ancora troppo scarse.

Le infezioni delle basse vie respiratorie rientrano nelle cosiddette Infezioni Respiratorie Acute (ARI), gruppo di quadri clinici caratterizzati da sintomatologia a carico delle alte o basse vie dell'apparato respiratorio, causati da differenti agenti eziologici. Tali infezioni sono una delle principali cause di morbosità e mortalità in tutto il mondo. Sono malattie ubiquitarie, altamente contagiose che colpiscono individui di tutte le età, con maggiore severità nelle fasce di età infantile ed anziana (24, 25).

La mortalità dovuta alle ARI si stima essere intorno ai 4 milioni di decessi per anno, con una maggiore distribuzione nei Paesi a medio-basso reddito (25). La diffusione dei patogeni può avvenire per via aerea diretta, attraverso secrezioni respiratorie contaminate quali tosse e starnuti (*droplets*), o per via aerea indiretta, tramite oggetti contaminati (*fomites*), o ancora attraverso contatto diretto. La trasmissibilità dei patogeni viene facilitata in spazi chiusi ed in locali con un'alta densità di popolazione. Le epidemie si presentano con maggior frequenza nelle stagioni invernali, più precisamente nel periodo compreso tra ottobre e marzo (26). Molteplici fattori concorrono nel favorire l'elevata frequenza delle infezioni respiratorie: la numerosità degli agenti eziologici potenzialmente responsabili di queste sindromi, la loro diffusione e la breve durata dell'immunità conseguente alla patologia. La scarsa immunogenicità della maggior parte dei patogeni coinvolti nelle infezioni respiratorie determina infatti una breve durata dell'immunità acquisita, ed è per questo motivo che nel corso della vita sono possibili reinfezioni da parte dello stesso agente eziologico (27). Le categorie a più alto rischio di infezione, e quindi a rischio di sviluppare complicanze, sono i bambini, i soggetti anziani e i pazienti immunocompromessi o con patologie croniche (28).

Nell'eziologia delle infezioni delle basse vie respiratorie predominano virus respiratori quali SARS-Cov2, virus influenzali, virus respiratorio sinciziale (RSV) e batteri come lo *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco). Per questi agenti patogeni abbiamo, oggi, un'arma importante rappresentata dalla vaccinazione, fortemente raccomandata ormai da molti anni anche dalle LG internazionali per il *management* dei pazienti adulti/anziani con LRTI (29).

OBIETTIVI DEL VALUE PROJECT

La vaccinazione nella popolazione adulta/anziana deve diventare una componente chiave delle strategie atte a favorire, insieme all'implementazione di altri interventi preventivi volti a promuovere uno stile di vita sano, il mantenimento di un buono stato di salute nel lungo termine. Ciò in considerazione delle numerose e solide evidenze che la letteratura scientifica ha prodotto a supporto dei benefici che questo approccio ha su morbosità, mortalità e qualità della vita. Senza un programma vaccinale specificamente mirato sugli adulti di 60 o più anni di età, le malattie infettive in questa popolazione rimarranno un grande problema per le autorità sanitarie e per la Salute Pubblica, a maggior ragione se teniamo conto dell'ulteriore aumento, previsto nei prossimi anni, della popolazione di età ≥ 65 anni.

Molte vaccinazioni quindi sono fondamentali per la prevenzione delle malattie infettive nella popolazione anziana. Come dice il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 «le vaccinazioni indicate per i soggetti al di sopra dei 65 anni trovano giustificazione e forte raccomandazione in tutti i possibili stati di salute del soggetto» (12). La Sanità odierna è costantemente alla ricerca di strategie efficaci nell'ambito della prevenzione: fra tutte, la vaccinazione occupa sicuramente un ruolo di assoluta preminenza. Tuttavia, l'attenzione dei Paesi industrializzati si è sempre particolarmente focalizzata sulla vaccinazione della popolazione pediatrica malgrado, negli ultimi anni, lo scenario epidemiologico e demografico sia radicalmente mutato. Le Istituzioni sanitarie, infatti, devono confrontarsi oggi con nuove sfide di salute pubblica, derivanti dall'incremento della speranza di vita.

Sulla base di tali premesse, risulta evidente come sia necessario, oggi più che mai, la messa a punto di strategie efficaci finalizzate ad una adeguata profilassi vaccinale della popolazione adulta/anziana al pari di quella pediatrica (30-37). Tra le vaccinazioni di particolare interesse e attualmente disponibili per la popolazione in età avanzata un ruolo rilevante è rappresentato dalla vaccinazione antinfluenzale, dalla vaccinazione antipneumococcica e dalla vaccinazione anti-SARS-Cov2, soprattutto in considerazione del *burden of disease* di queste condizioni. Tuttavia, a breve-medio termine, avremo l'opportunità di prevenire nell'anziano anche quadri clinici importanti causati da RSV. Si tratta di virus appartenenti alla famiglia Paramyxoviridae, e rappresentano la causa più frequente di infezioni delle basse vie respiratorie (bronchioliti, polmoniti) nella prima infanzia. Questi quadri si presentano sotto forma di piccole manifestazioni epidemiche tutti gli inverni, caratterizzati purtroppo da un'elevata mortalità. Negli adulti le infezioni da RSV evolvono in genere in forma attenuata ma possono, in presenza di patologie concomitanti (ematologiche,



pneumologiche, cardiovascolari) e nei soggetti a rischio (donne in gravidanza, anziani) dare quadri molto gravi (38). L'infezione respiratoria acuta associata al virus respiratorio sinciziale (RSV-ARI) costituisce un notevole carico di malattia soprattutto negli anziani.

Nel 2015, si sono verificati circa 1,5 milioni di episodi di RSV-ARI negli anziani, nei paesi industrializzati, e di questi, circa il 14,5% (214.000 episodi) sono stati ricoverati in ospedale. Il numero globale di ricoveri ospedalieri per RSV-ARI negli anziani è stato stimato essere pari a 336.000 ricoveri, mentre sono stati stimati circa 14.000 decessi in ospedale relativi a RSV-ARI, a livello globale. Il tasso di ricovero ospedaliero e l'in-hospital case-fatality ratio (hCFR) erano più alti per i soggetti di età ≥65 anni rispetto a quelli di età compresa tra 50 e 64 anni (39).

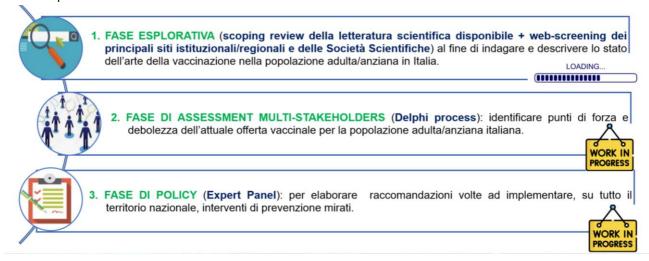
Il carico di malattia dell'RSV-ARI risulta essere, quindi, particolarmente notevole e anche sottostimato e, pertanto, sono necessarie adeguate strategie di prevenzione per ridurre il *burden* di queste malattie respiratorie a livello nazionale e globale.

Pertanto, il presente progetto ha come obiettivo la realizzazione di un Report che sintetizzerà evidenze scientifiche sui seguenti topics:

- Stato dell'arte della vaccinazione nella popolazione adulta/anziana offerta in Italia per le principali forme di LRTI nonché informazioni su eventuali modelli/iniziative organizzative/i predisposte/i per il miglioramento della copertura vaccinale tra la popolazione adulta a rischio e gli anziani, al fine di facilitare l'accesso alla vaccinazione anche in contesti non convenzionali e/o attraverso modelli alternativi a quelli abitualmente adottati;
- 2. Punti di forza e criticità dell'attuale offerta vaccinale per la popolazione adulta/anziana italiana finalizzata alla prevenzione delle principali LRTI;
- 3. Livello di pianificazione regionale/nazionale nei confronti dell'immunizzazione della popolazione anziana contro le infezioni respiratorie da RSV.

ARTICOLAZIONE DEL PROGETTO

Lo studio prevede TRE fasi:



Il coinvolgimento di diversi professionisti sanitari e dei cittadini, in tutte le fasi del nostro progetto di ricerca, sarà fondamentale per l'identificazione dei bisogni di salute della popolazione adulta/anziana italiana e delle attuali barriere che ostacolano il raggiungimento di adeguate coperture vaccinali in questa popolazione target, individuando le aree prioritarie da implementare.

Partendo dallo stato dell'arte dell'attuale offerta vaccinale in Italia, il progetto, attualmente in corso, sarà finalizzato alla produzione di nuove evidenze sulle LRTI prevenibili da vaccino, al fine di implementare le attuali strategie vaccinali per la popolazione adulta/anziana e guidare un processo decisionale *value-based*, anche in funzione della dirompente innovazione tecnologica in ambito vaccinale, ponendo particolare attenzione alla vaccinazione anti-RSV oggi disponibile.



BIBLIOGRAFIA

- 1. PlotkinSL and PlotkinSA. Chapter one. In: Plotkinand Orenstein. Vaccines 2008.
- 2. WHO. Vaccines and immunization. Disponibile online: https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab 1; Ultimo accesso: 15 novembre 2023
- 3. Vaccines Europe, "Vaccines Europe Paper: The role of vaccination in reducing antimicrobial resistance (AMR)", 2016
- 4. WHO, Report of the Sage Working Group on Vaccine Hesitancy, 2014.
- 5. European Centre for Disease Prevention and Control. Catalogue of interventions addressing vaccine hesitancy. Stockholm: ECDC; 2017.
- European Commission. Directorate-General for Health and Food Safety and co-ordinated by the Directorate-General for Communication. Special Eurobarometer 488. "Europeans' attitudes towards vaccination" Report.
 March
 2019.
 Disponibile
 https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/vaccination/docs/20190426
 specialeurobarometer-sp488
 en.pdf
- 7. Bloom DE. The value of vaccination. Adv Exp Med Biol. 2011; 697:1-8
- 8. Colamesta V, Tamburrano A, Barbara A, Gentili A, La Milia DI, Berloco F, Cicchetti A, Piacentini D, Galluzzi R, Mastrodonato SR, Cambieri A, Ricciardi W, Laurenti P. Cost-consequence analysis of influenza vaccination among the staff of a large teaching hospital in Rome, Italy: A pilot study. PLoS One. 2019 Nov 14;14(11):e0225326.
- 9. Sachiko Ozawa, Allison Portnoy, Hiwote Getaneh, Samantha Clark, Maria Knoll, David Bishai, H. Keri Yang, and Pallavi D. Patwardhan. Modeling The Economic Burden Of Adult Vaccine-Preventable Diseases In The United States. HEALTH AFFAIRS 35, NO. 11 (2016): 2124–2132
- 10. WHO. Immunization Agenda 2030. Disponibile online: http://www.immunizationagenda2030.org/, Ultimo accesso: 15 novembre 2023
- 11. WHO. The European Immunization Agenda 2030. Disponibile online: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/348002/9789289056052-eng.pdf?sequence=1
- 12. Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C 17 pubblicazioni 2571 allegato.pdf.
- 13. Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2023-2025. Disponibile online: https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto.spring?id=95963&page=newsett
- 14. European Commission. Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH). Defining value in "Valuebased Healthcare." 2019. Disponibile online: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/expert_panel/docs/024_defining-value-vbhc_en.pdf
- 15. EC & WHO. Ten actions towards vaccination for all. 2019. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/vaccination/docs/10actions_en.pdf
- 16. Calabro' GE, Carini E, Tognetto A, Giacchetta I, Bonanno E, Mariani M, Ricciardi W, de Waure C. The Value(s) of Vaccination: Building the Scientific Evidence According to a Value-Based Healthcare Approach. Front Public Health. 2022 Mar 9;10:786662.
- 17. de Waure C, Calabrò GE, Ricciardi W; Value(s) of Vaccination Project Steering Committee. Recommendations to drive a value-based decision-making on vaccination. Expert Rev Vaccines. 2022 Mar;21(3):289-296.
- 18. WHO. Promoting Health in All Policies and intersectoral action capacities. Disponibile online: https://www.who.int/activities/promoting-health-in-all-policies-and-intersectoral-action-capacities; ultimo accesso:15 novembre 2023
- 19. Osservatorio Nazionale sulla salute nelle regioni Italiane. Rapporto OsservaSalute 2022. Maggio 2023. Disponibile online: https://osservatoriosullasalute.it/osservasalute/rapporto-osservasalute-2022
- 20. Águila-Gordo D, Martínez-Del Río J, Mazoteras-Muñoz V, Negreira-Caamaño M, Nieto-Sandoval Martín de la Sierra P, Piqueras-Flores J. Mortality and associated prognostic factors in elderly and very elderly hospitalized patients with respiratory disease COVID-19. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2021 Sep-Oct;56(5):259-267.
- 21. Report Istat 2019: Anziani: le condizioni di salute in Italia e in Unione Europea. 2021
- 22. Eurostat. A look at the lives of the elderly in the EU today. 2022. Disponibile online: https://ec.europa.eu/eurostat/cache/infographs/elderly/index.html



- 23. HappyAgeing. Alleanza Italiana per l'invecchiamento Attivo. Position paper N.3. Vaccinazioni dell'adulto/anziano nella stagione 2021/2022. 2021
- 24. Liu Y, Zhang Y, Zhao W, Liu X, Hu F and Dong B (2019) Pharmacotherapy of Lower Respiratory Tract Infections in Elderly—Focused on Antibiotics. Front. Pharmacol. 10:1237
- 25. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, Khalil I, Brown A, Swartz S, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. Lancet Infect Dis. 2017 Nov;17(11):1133-1161.
- 26. Moroni M, D'Arminio Monforte A, Milazzo L. Infezioni dell'apparato respiratorio in Moroni M, Esposito R, De Lalla F. MALATTIE INFETTIVE. Masson s.p.a.- Milano, 2003;355-380
- 27. Ansaldi F, Orsi A, Altomonte F, et al. Syndrome surveillance and molecular epidemiology for early detection and tracing of an outbreak of measles in Liguria, Italy. J Med Virol 2009; 81:1807-13
- 28. Ansaldi F, Orsi A, Altomonte F, et al. Emergency department syndromic surveillance system for early detection of 5 syndromes: a pilot project in a reference teaching hospital in Genoa, Italy. J Prev Med Hyg 2008; 49:131-5
- 29. M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig, G. Huchon, M. Leven, A. Ortqviste, T. Schaberg, A. Torre, G. van der Heijden and T.J.M. Verheij. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J 2005; 26: 1138–1180
- 30. Calabrò GE, Carini E, Tognetto A, Mancinelli S, Sarnari L, Colamesta V, Ricciardi W, de Waure C; BRAVE Project Expert panel. Developing an Evidence-Based Tool for Planning and Evaluating Vaccination Strategies Aimed at Improving Coverage in Elderly and At-Risk Adult Population. Front Public Health. 2021 Jun 24;9:658979.
- 31. Calabrò GE, Specchia ML, Boccalini S, Panatto D, Rizzo C, Merler S, Ferriero AM, Di Pietro ML, Bonanni P, de Waure C. Strengthening the Evidence-Based Approach to Guiding Effective Influenza Vaccination Policies. Vaccines (Basel). 2020 Jun 27;8(3):342.
- 32. Di Nardo F, Calabrò GE, Ianuale C, Poscia A, Azzolini E, Volpe M, de Waure C. Capturing the chance for pneumococcal vaccination in the hospital setting. Ann Ist Super Sanita. 2017 Oct-Dec;53(4):291-298.
- 33. Calabrò GE, Tognetto A, Carini E, Mancinelli S, Sarnari L, Colamesta V, Ricciardi W, de Waure C. Strategies to Improve Vaccination among At-Risk Adults and the Elderly in Italy. Vaccines (Basel). 2020 Jul 4;8(3):358.
- 34. Calabrò GE, D'Ambrosio F, Fallani E, Ricciardi W. Influenza Vaccination Assessment according to a Value-Based Health Care Approach. Vaccines (Basel). 2022 Oct 8;10(10):1675.
- 35. Calabrò GE, Icardi G, Bonanni P, Gabutti G, Vitale F, Rizzo C, Cicchetti A, Staiano A, Ansaldi F, Orsi A, DE Waure C, Panatto D, Amicizia D, Bert F, Villani A, Ieraci R, Conversano M, Russo C, Rumi F, Scotti S, Maio T, Russo R, Vaccaro CM, Siliquini R, Ricciardi W. Vaccinazione antinfluenzale e value based health care: soluzioni operative per la tutela della salute pubblica [Flu vaccination and value-based health care: operational solutions to safeguard public health]. J Prev Med Hyg. 2022 Sep 28;63(2 Suppl 2):E1-E85. Italian.
- 36. Calabrò GE, Rumi F, Fallani E, Ricciardi R, Cicchetti A. The Economic and Fiscal Impact of Influenza Vaccination for Health Care Workers in Italy. Vaccines (Basel). 2022 Oct 12;10(10):1707.
- 37. Calabrò GE, Boccalini S, Panatto D, Rizzo C, Di Pietro ML, Abreha FM, Ajelli M, Amicizia D, Bechini A, Giacchetta I, Lai PL, Merler S, Primieri C, Trentini F, Violi S, Bonanni P, de Waure C. The New Quadrivalent Adjuvanted Influenza Vaccine for the Italian Elderly: A Health Technology Assessment. Int J Environ Res Public Health. 2022 Mar 31;19(7):4166.
- 38. National Foundation for Infectious Diseases. Respiratory Syncytial Virus in Older Adults: A Hidden Annual Epidemic. 2016. Disponibile online: https://www.nfid.org/wp-content/uploads/2019/08/rsv-report.pdf
- 39. Shi T, Denouel A, Tietjen AK, Campbell I, Moran E, Li X, Campbell H, Demont C, Nyawanda BO, Chu HY, Stoszek SK, Krishnan A, Openshaw P, Falsey AR, Nair H; RESCEU Investigators. Global Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Respiratory Infection in Older Adults in 2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Infect Dis. 2020 Oct 7;222(Suppl 7):S577-S583.