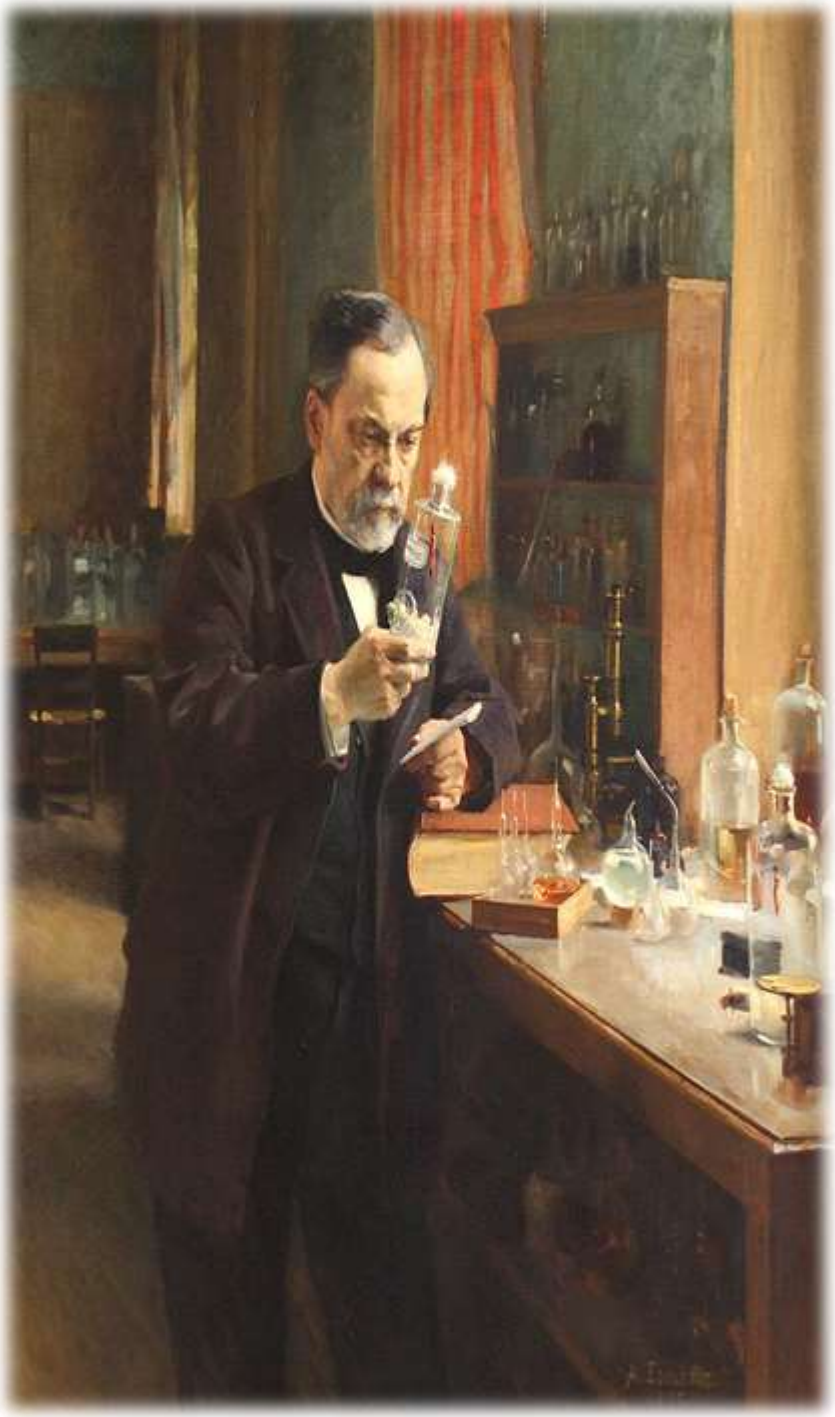
Le vaccinazioni antinfluenzali

Rocco Russo
Pediatra
Unità Operativa Materno Infantile
ASL Benevento

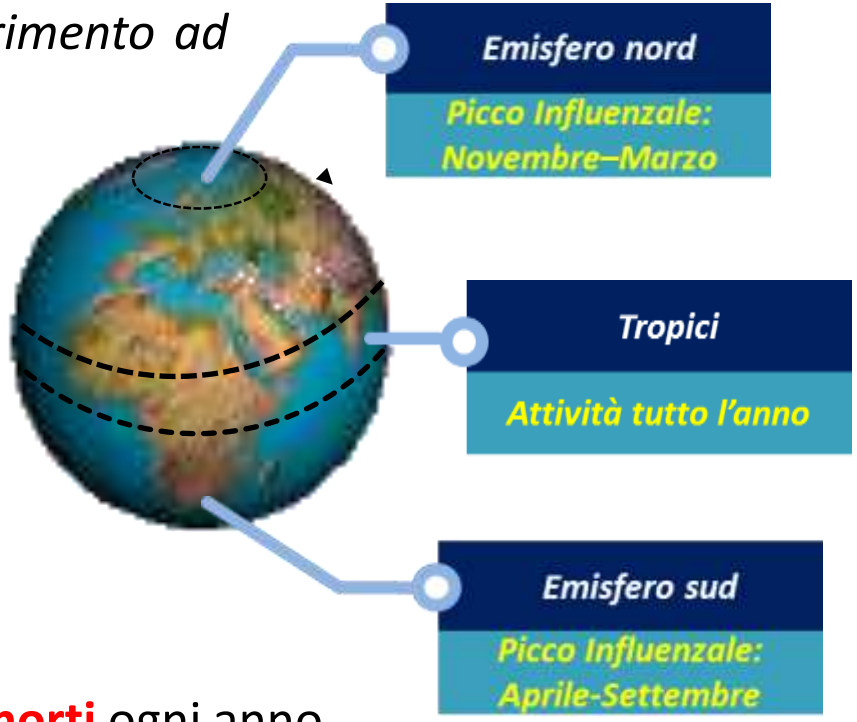


“Quando penso a una malattia non è per trovarvi rimedio ma, invece, per prevenirla”

INFLUENZA

Malattia infettiva altamente contagiosa, con un peso globale sostanziale

- **5-10%** degli adulti nel mondo sono infettati in ogni stagione
- **10-20%** ***tasso di attacco*** nella comunità (*tasso d'incidenza che misura la frequenza di una malattia in una particolare popolazione e in riferimento ad un limitato intervallo di tempo*)
  - Tassi di attacco fino al **50%** sono riportati in cluster di popolazione o in istituzionalizzati
- **3-5 milioni di casi gravi** sono segnalati ogni anno
- Si verificano nel mondo fino a **500.000 morti** ogni anno



CLASSIFICAZIONE

Il virus dell'Influenza viene classificato in 3 tipi:

I cambiamenti negli antigeni di superficie possono essere **piccoli** e **grandi**

Le pandemie

Fonte: US National Museum of Health and Medicine

1918

“Spanish Flu”

A(H1N1)

1957

“Asian Flu”

A(H2N2)

1968

“Hong Kong Flu”

A(H3N2)

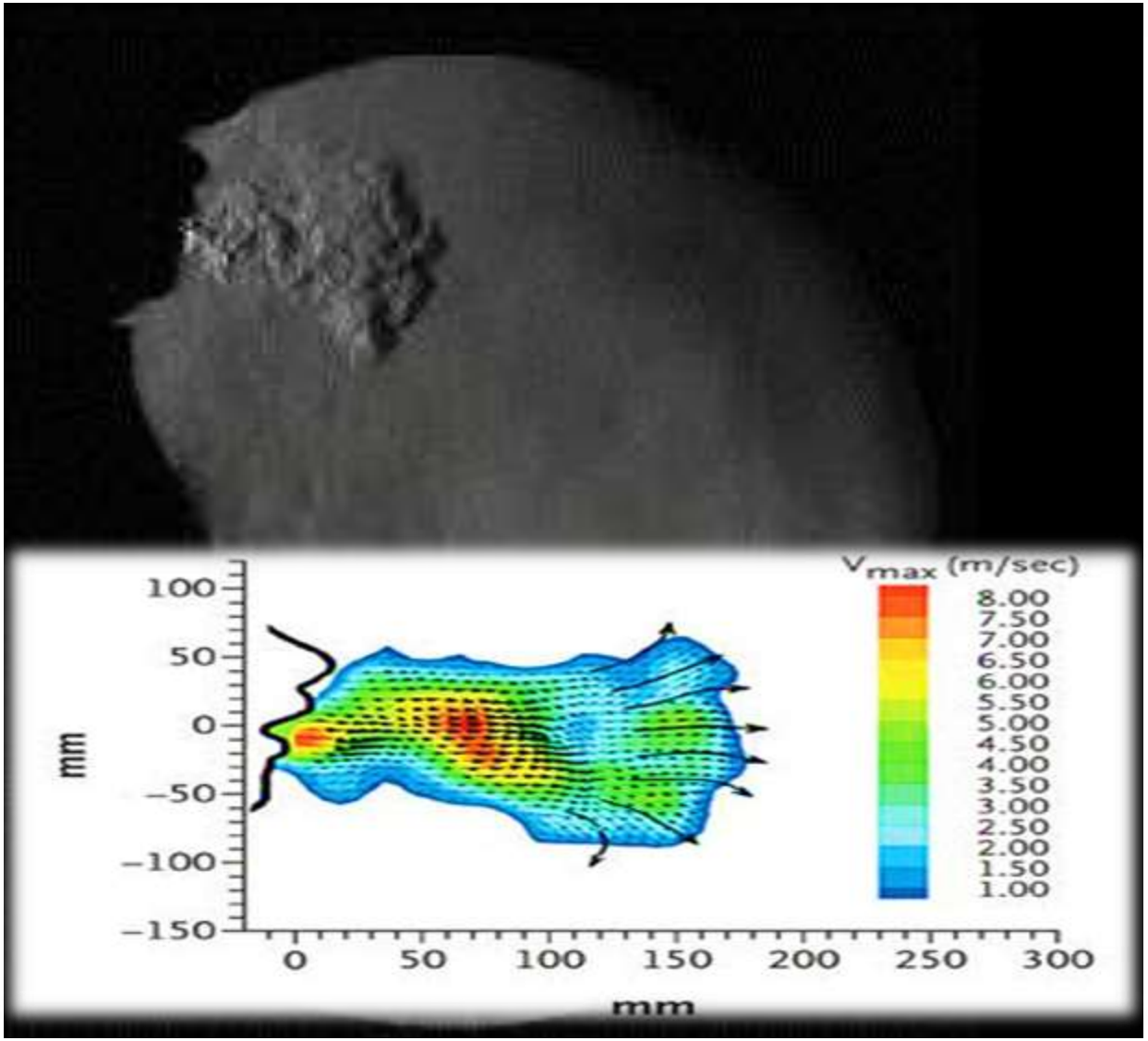
2009

“Swine Flu”

A(H1N1)

Malattie infettive a trasmissione aerea:
condizioni favorenti e predisponenti

TOSSE
limiti di velocità



N Engl J Med 2008; 359:e19

Quali sono i sintomi dell'influenza?

Sistemici

Febbre di norma > 38 ° T

Brividi

Astenia

Malessere generale

World Health Organization

SNC

Letargia

Perdita appetito

Cefalea

Nasofaringei

Rinorrea

Mal di gola

Respiratori

Tosse

Gastrici

Nausea e vomito

(in particolare nei bambini)

Intestinali

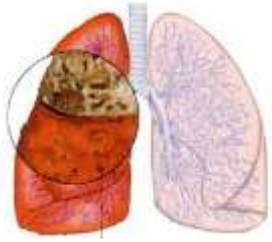
Diarrea

(in particolare nei bambini)

Muscolo-scheletrici

Mialgie

Dolori articolari



COMPLICANZE DELL'INFLUENZA

- ✓ **Polmonite**
  - **Secondaria**: da sovrainfezione batterica
  - **Primaria**: rara, elevato tasso di letalità
- ✓ Miocardite
- ✓ Riacutizzazione della BPCO
- ✓ 0.5 – 1 decesso per 1.000 casi*

**CDC. Estimates of deaths associated with seasonal influenza, 1976 – 2007. MMWR 2014; 59(33): 1057-62.*

PRIME CAUSE DI MORTE IN ITALIA

- ✓ Malattie cardiovascolari (25%)
- ✓ Tumori maligni (15,5%)
- ✓ Diabete (8%)
- ✓ Broncopneumopatie (3,6%)
- ✓ Demenza e Alzhaimer (3,5%)
- ✓ **Polmonite e influenza** (1,6%)
- ✓ Malattie del rene (1,6%)

** Percentuali sulla mortalità totale (ISTAT 2012)*

Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie

ISI Foundation & ISI Global Science Foundation

Dipartimento di Epidemiologia Servizio Sanitario Regionale Regione Lazio

Monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata

Il sistema permette di descrivere l'epidemiologia delle forme gravi e complicate di influenza confermata.

Stagione Influenzale 2016 - 2017

In totale, dall'inizio della stagione influenzale, sono stati segnalati **230 casi gravi, 68 dei quali deceduti**

Il **95% dei casi gravi ed il 100% dei decessi** presentava almeno una **patologia cronica preesistente**:

Non è stato segnalato **nessun caso grave** di influenza confermata in **donne in gravidanza**

L'età mediana dei casi gravi è di **72 anni** (range 0-94) ed il **62% sono maschi**

le più rappresentate sono:
cardiovascolari (74%)
respiratorie croniche (63%)
diabete (45%)
obesità (31%)

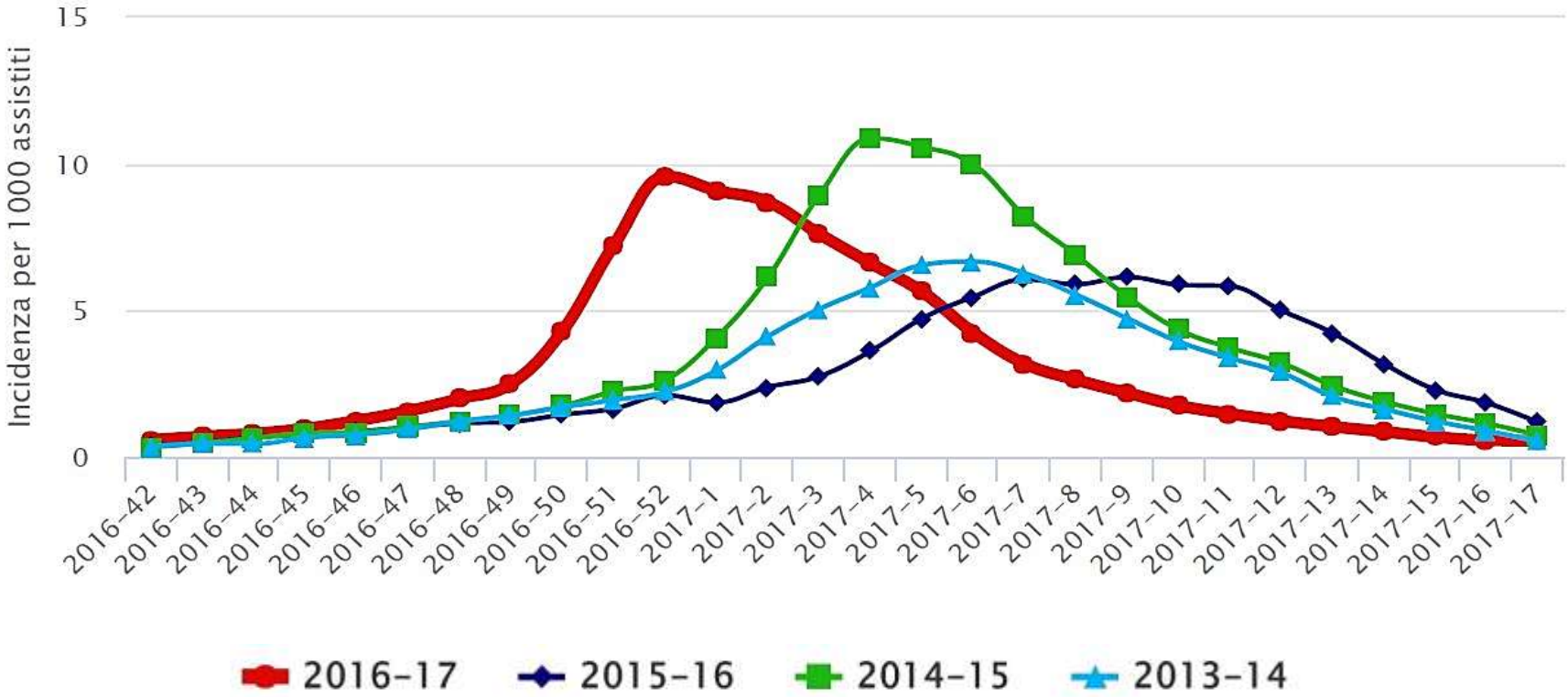
Nella maggior parte dei casi gravi è stato isolato il virus **A/H3N2 (63%),** seguito dal virus **A/H1N1pdm09 (6%)** e dal **virus B (4%)**

Nel **69% dei decessi è stato isolato il virus A/H3N2** e nel **10% il virus A/H1N1pdm09**

InfluNet
Rete Italiana Sorveglianza Influenza

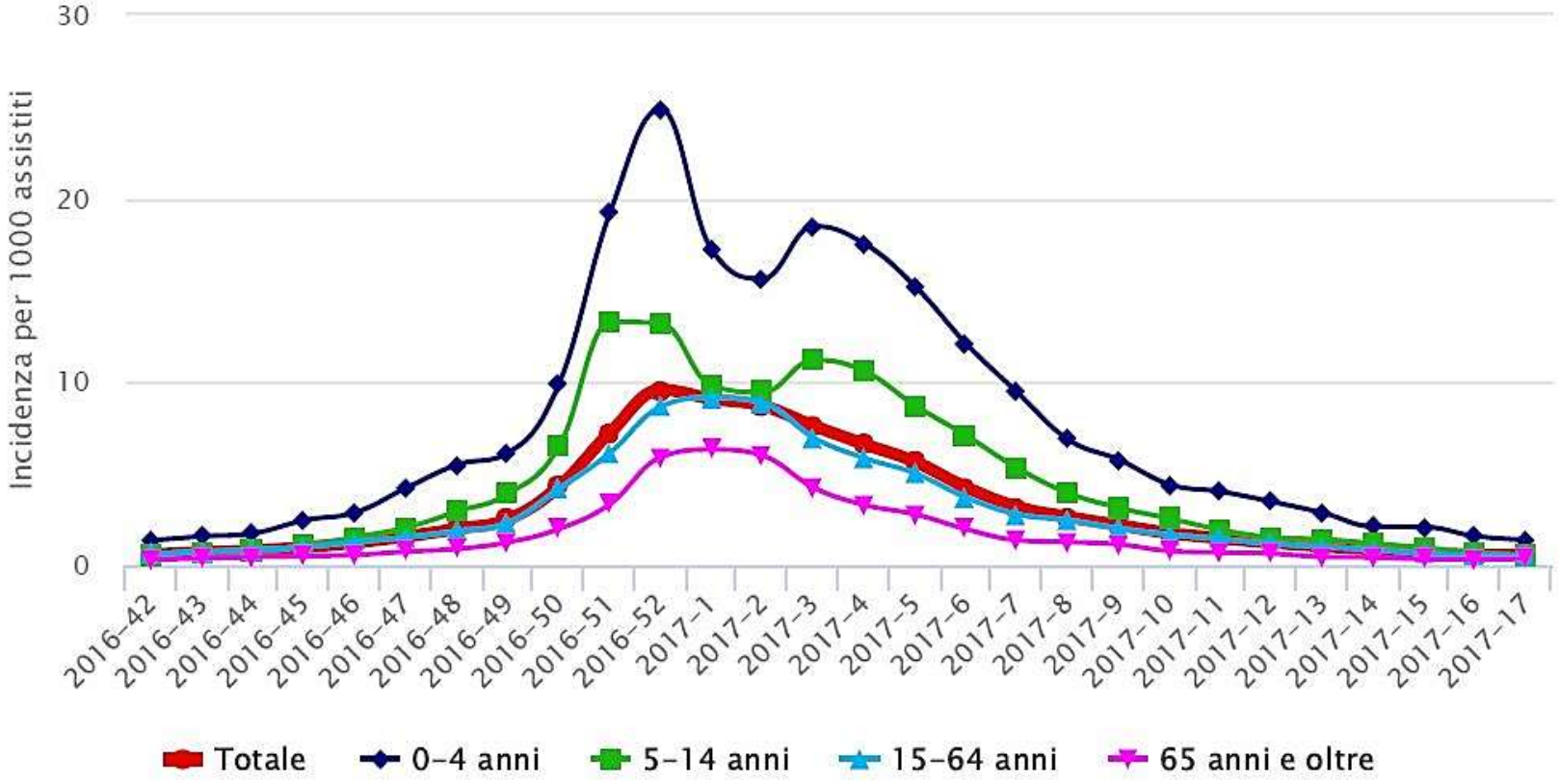
INCIDENZA DELLE SINDROMI INFLUENZALI (ILI) IN ITALIA

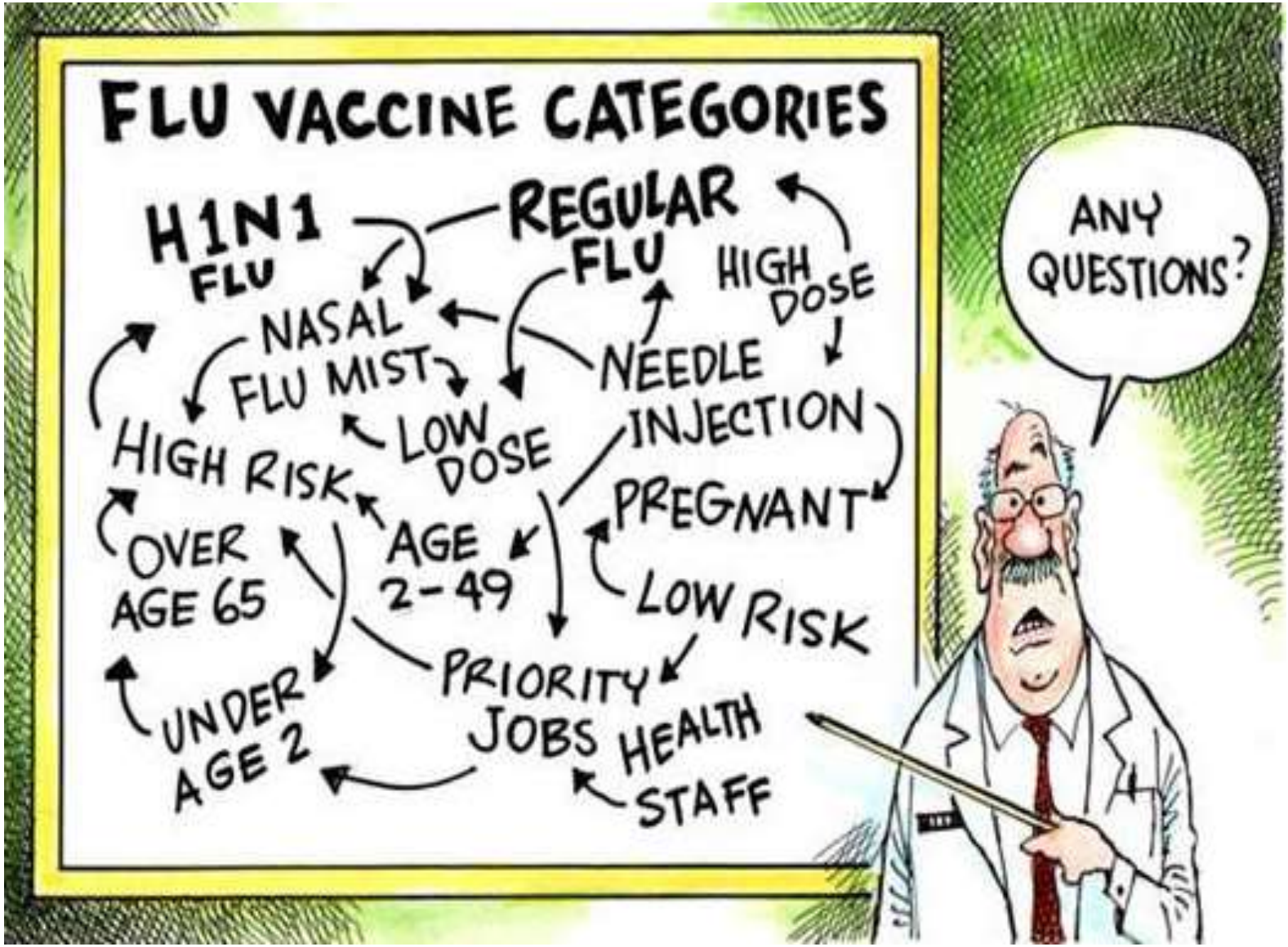
stagioni



SINDROMI INFLUENZALI IN ITALIA PER CLASSI DI ETÀ

2016-2017




FLU VACCINE CATEGORIES
H1N1 FLU
REGULAR FLU
HIGH DOSE
NASAL FLU MIST
NEEDLE INJECTION
LOW DOSE
HIGH RISK
PREGNANT
OVER AGE 65
AGE 2-49
LOW RISK
PRIORITY JOBS
UNDER AGE 2
HEALTH STAFF
ANY QUESTIONS?

Sono state proposte diverse strategie atte a soddisfare la necessità di vaccini in grado di conferire una risposta immune maggiore e più estesa, mantenendo una buona sicurezza ed un profilo di tollerabilità accettabile, ad esempio:

uso di diversi adiuvanti

somministrazione di dosi superiori di antigene

l'impiego di modalità alternative di somministrazione dell'antigene:

Mucosale

(i.e., nasale)

Cutanea

(i.e., intradermica)

VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE

INTRADERMICA (ID)

Razionale scientifico

La funzione del sistema immune declina con l'età, riducendo la risposta anticorpale alla vaccinazione

Nuovi vaccini specificamente studiati per gli anziani cercano di superare i limiti derivanti dall'immunosenescenza

Il derma si caratterizza per la sua accessibilità e per la presenza di ricca popolazione di cellule immunocompetenti e da densa vascolarizzazione

La vaccinazione intradermica può indurre una robusta risposta immune

Sistema di somministrazione ID

Il sistema di microiniezione permette una somministrazione dell'antigene nel derma, semplice e affidabile

Semplice da usare, il sistema di microiniezione permette di usufruire del potenziale della via intradermica

La via intradermica rappresenta un'alternativa attraente per la vaccinazione influenzale

WHO
composizione vaccino antinfluenzale per la stagione: 2017-2018

Per il vaccino antinfluenzale stagionale **TRIVALENTE**:

A/Michigan*/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus*
A/Hong Kong*/4801/2014 (H3N2)-like virus*
B/Brisbane*/60/2008-like virus (Victoria)*

Per il vaccino **QUADRIVALENTE**, si aggiunge oltre a quelli riportati sopra:

B/Phuket*/3073/2013-like virus (Yamagata)*

Il vaccino per la stagione 2017-2018 conterrà pertanto una nuova variante antigenica di sottotipo **H1N1** (**A/Michigan*/45/2015 (H1N1)pdm09***) che sostituirà A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 contenuto nel vaccino della precedente stagione.

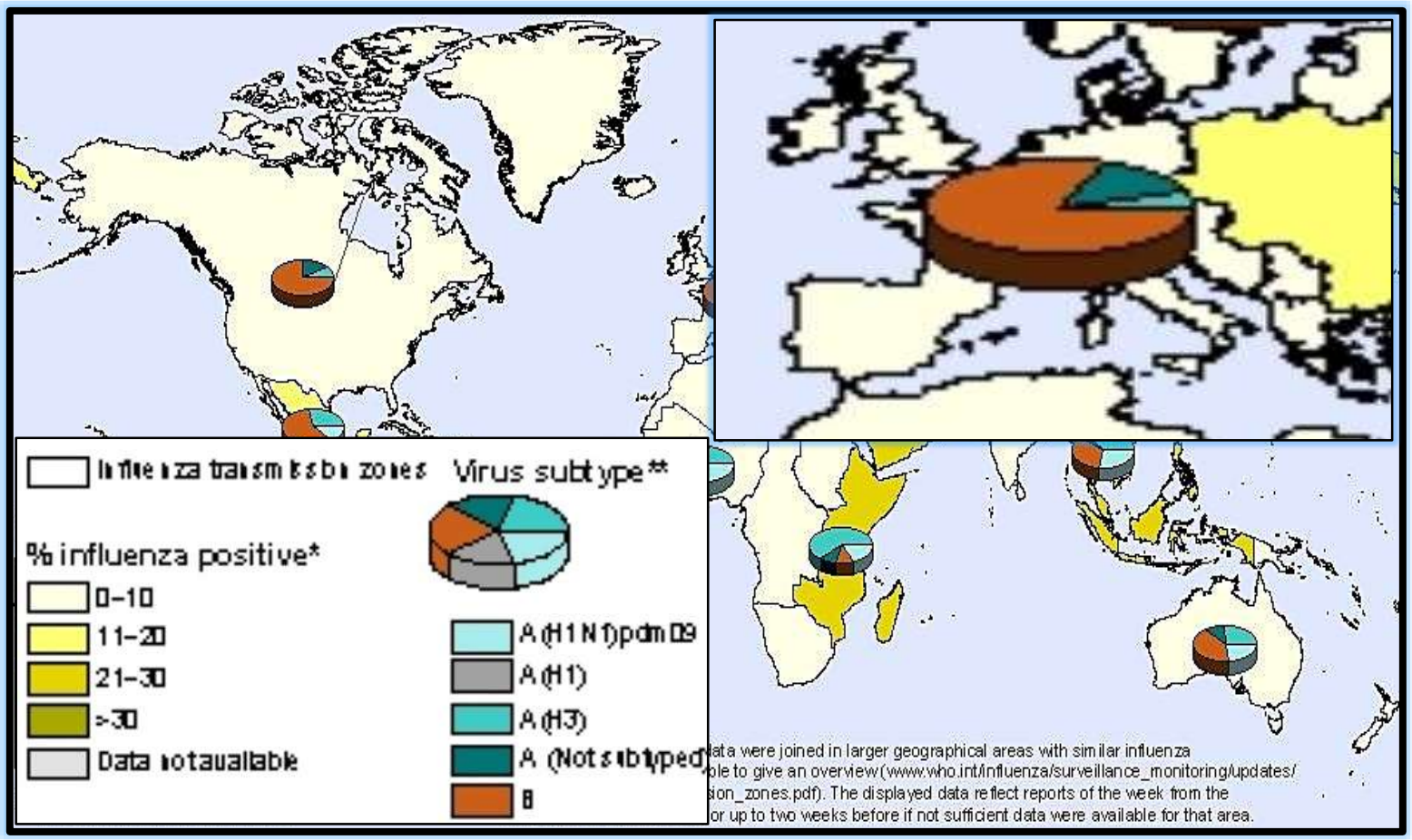
Per il virus di tipo B nessuna variazione rispetto alla composizione della stagione precedente.

Le raccomandazioni sono uguali a quelle emanate nel 2017 per la composizione del vaccino nell'emisfero Sud.

World Health Organization

PERCENTAGE OF RESPIRATORY SPECIMENS THAT TESTED POSITIVE FOR INFLUENZA

Status as of 26 May 2017



THE BURDEN OF INFLUENZA B: A STRUCTURED LITERATURE REVIEW

W. Paul Glezen, MD, Jordana K. Schmier, MA et al

AmJ Public Health. 2013;103:e43-e51.

Circolazione virus B imprevedibile:

Differenti stagioni nello stesso emisfero

Durante la stessa stagione in differenti Paesi

RACCOMANDAZIONI INTERNAZIONALI

WHO

"Starting with the 2013–2014 northern hemisphere influenza season, a 4th component is recommended to support quadrivalent vaccine development. Quadrivalent vaccines include a 2nd influenza B virus in addition to the viruses in trivalent vaccines, and are expected to provide wider protection against influenza B virus infections."

US CDC

"Quadrivalent vaccines are made to protect against four flu viruses. […] By adding another B virus to the vaccine, quadrivalent vaccines may give broader protection."

Australian Ministry of Health

As a result, the Australian Ministry of Health decided to "upgrade the national immunization program (NIP)" by including the quadrivalent influenza vaccine for the 2016 season to offer the "best possible protection free to the people who most need it"

http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/ - CDC Influenza Key Points – available at CDC Influenza Division Key Points August 6, 2015 http://www.izsummitpartners.org/wp-content/uploads/2015/08/CDC-Influenza-Key-Points-08-06-2015.pdf Accessed Feb 2016 - PAHO XXI TAG Meeting Quito, Ecuador, 2013 – Final report - Australian MoH http://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/health-mediarel-yr2015-ley133.htm?OpenDocument&yr=2015&mth=11

Coperture Flu stagione 2015-2016

Vaccinazione antinfluenzale: stagione 2015-2016. Coperture vaccinali per 100 abitanti

Regione	CLASSI DI ETA'								
	6-23m	2-4 a	5-8 a	9-14 a	15-17 a	18-44 a	45-64 a	≥65 a	Totale
Piemonte	0,3	0,3	0,5	0,7	0,7	1,3	5,7	46,9	13,6
Valle d'Aosta	1,0	0,6	0,4	0,7	1,6	1,3	5,6	42,2	11,7
Lombardia	0,6	0,8	0,9	0,7	0,6	0,8	3,3	47,7	11,6
P. A. Bolzano	0,6	0,6	0,8	0,5	0,4	0,9	4,3	37,8	8,8
P. A. Trento	1,8	1,6	1,4	1,3	0,8	1,2	5,3	50,2	12,5
Veneto	1,0	1,4	1,4	1,2	1,3	1,8	7,3	54,0	14,6
Friuli Venezia Giulia	0,4	0,6	0,7	0,7	1,0	1,8	7,4	51,1	15,6
Liguria	0,5	1,0	1,3	1,1	1,4	2,2	8,4	45,7	16,1
Emilia Romagna	0,9	1,4	1,5	1,5	1,4	2,1	8,6	51,9	15,5
Toscana	4,1	4,9	5,1	3,0	2,0	2,0	8,5	52,2	16,5
Umbria	0,1	0,2	0,3	0,4	0,6	1,3	7,0	62,8	17,9
Marche	0,5	0,8	0,9	1,0	1,1	1,6	7,0	50,1	14,5
Lazio	0,4	0,9	1,1	1,2	1,4	2,4	9,5	51,0	14,3
Abruzzo	0,6	0,9	0,9	0,7	0,8	1,0	5,3	45,7	12,3
Molise	0,2	0,7	0,7	0,7	1,4	1,6	9,3	43,8	13,5
Campania	2,4	3,7	3,7	2,5	3,1	2,7	11,6	52,8	14,0
Puglia	2,2	5,3	4,9	3,4	3,6	2,4	10,8	50,8	14,9
Basilicata	0,6	1,9	2,0	1,2	2,1	1,8	10,3	47,9	14,2
Calabria	0,9	1,2	1,0	1,0	1,9	1,9	8,6	51,7	13,7
Sicilia	0,6	0,8	0,8	0,8	1,5	2,1	9,3	49,5	13,3
Sardegna	1,0	1,5	1,8	1,4	1,5	1,7	5,6	40,0	11,1
Totale	1,1	1,8	1,8	1,4	1,6	1,8	7,7	49,9	13,9

Aggiornamento 3 giugno 2016

Fonte:
elaborazioni MINISTERO DELLA SALUTE - ISS, sulla base dei riepiloghi inviati da Regioni e Province Autonome

Calendario Vaccinale per la Vita 2016

cambiamenti dalla versione precedente (colore)

Vaccino	0gg - 30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese		6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa**	dTPaIPV	1 dose dTpa*** ogni 10 anni e in gravidanza		
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV				
Epatite B	EpB - EpB*	EpB		EpB*			EpB						3 Dosi: Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) 4 Dorsi: Post Esposizione (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente (0, 1, 2, 12)		
Hib		Hib		Hib			Hib								
Pneumococco		PCV		PCV			PCV	^^PCV			PCV/PPV			PCV	
MPRV								MPRV			MPRV				
MPR								MPR			oppure	MPR	o p p u r e MPR + V	2 dosi MPR**** + V (0-4/8 settimane)	
Varicella									V		MPR + V				
Meningococco C								Men C o MenACWY coniugato	Men C o MenACWY coniugato			MenACWY coniugato 1 dose			
Meningococco B		Men B	Men B		Men B			Men B	Men B			Men B	Men B		
HPV												HPV°: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino); fino			
Influenza							Influenza°°					1 dose all'anno		1 dose all'anno	
Herpes Zoster															1 dose#
Rotavirus		Rotavirus## (da 6ª settimana di vita)													
Epatite A									EpA###			EpA###		2 dosi (0-6-12 mesi)	

Raccomandazioni presenti nella precedente versione

Le Novità

Opzioni di co-somministrazione nella stessa seduta o somministrazione in sedute separate

CALENDARIO VACCINALE PER LA VITA 2016

Vaccinazione contro l'influenza stagionale

Per quanto concerne le tipologie di vaccini anti-influenzali da utilizzare nelle varie categorie di soggetti, va anzitutto rimarcato che **l'Organizzazione Mondiale della Sanità** (WHO. Influenza vaccines – WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2012;87:461–476.) **ha raccomandato lo sviluppo di vaccini quadrivalenti invece che trivalenti**, in considerazione del frequente fenomeno del 'mismatch' (mancata corrispondenza) tra ceppi di virus B circolanti e ceppi presenti nel vaccino.

Ciò è suffragato dai dati epidemiologici che dimostrano la concomitante e **consistente presenza di ambedue i ceppi** (o lineage) B-Victoria e B- Yamagata spesso (come nella stagione influenzale appena conclusa) **con una predominanza o importante circolazione del ceppo non presente nel vaccino e, conseguentemente, con un maggior rischio di complicanze per la popolazione target della vaccinazione.**

CALENDARIO VACCINALE PER LA VITA 2016

Vaccinazione contro l'influenza stagionale

L'inclusione di ceppi dei due lineage di virus B (Yamagata e Victoria) è pertanto raccomandata per i vaccini influenzali da utilizzare da ora in poi, e **quindi i vaccini quadrivalenti andranno progressivamente a sostituire per raccomandazione gli attuali vaccini split o subunità trivalenti** (soggetti a rischio e indicazioni per età fino a 70-75 anni).

Nei soggetti con età particolarmente avanzata, l'utilizzo di un **vaccino adiuvato o, alternativamente, l'utilizzo del vaccino somministrato per via intradermica, è preferibile** in ragione della più elevata capacità di risposta immune fornita da tali vaccini in condizioni di ridotta funzionalità del sistema immunitario.

CALENDARIO VACCINALE PER LA VITA 2016

Vaccinazione contro l'influenza stagionale

Considerando i vaccini anti-influenzali disponibili, se ne raccomanda l'utilizzo secondo le seguenti modalità:

- **Età 6 mesi - 3 anni:** *subunità/split trivalente*
- **Età 3-70 anni***: split quadrivalente nelle categorie a rischio secondo la Circolare (salvo casi particolari a giudizio del medico in cui usare vaccini ad immunogenicità potenziata: vaccino adiuvato con MF59 – dai 65 anni, o Intradermico 15 – dai 60 anni)*
- **Età >70 anni:** *vaccino adiuvato con MF59 o Intradermico 15*
- **Età 3-70 anni:** *split quadrivalente nelle categorie a rischio secondo la Circolare (salvo casi particolari a giudizio del medico in cui usare vaccini ad immunogenicità potenziata: vaccino adiuvato con MF59 – dai 65 anni, o Intradermico 15 – dai 60 anni)*
- **Età >70 anni:** *vaccino adiuvato con MF59 o Intradermico 15*

L'importanza di condividere un valido sistema di sorveglianza epidemiologica

Il ruolo di TUTTI per superare quelle difficoltà, che possono compromettere la realizzazione di un'efficace strategia vaccinale

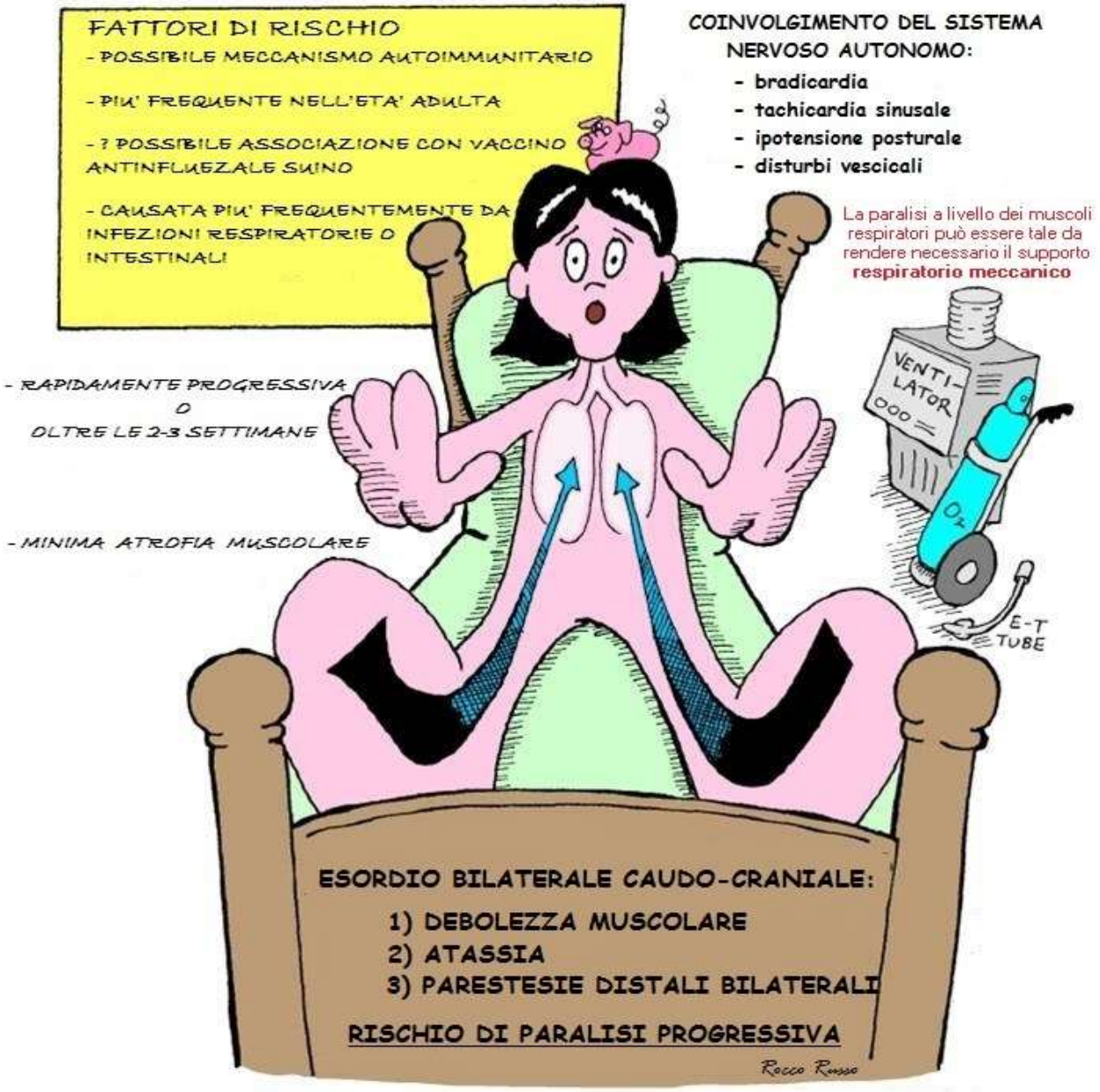
GRAZIE PER L'ATTENZIONE

1916

Forma acuta monofasica benigna di paralisi flaccida in soldati francesi nella Prima Guerra Mondiale con "febbre di trincea" e presenza di dissociazione albumino-citologica nel liquor .

Sindorme di Guillain Barré

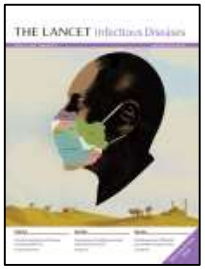
Incidenza annuale stimata nella popolazione Europea: **1,2-1,9 cas**i per 100.000 abitanti



L'esigenza di stabilire una adeguata e condivisa definizione di Guillain-Barré e di una sua variante, quale la sindrome di Fisher, dopo vaccinazione, ha indotto la ***Brighton Collaboration*** a stilare una linee guida, nella quale l'associazione con il vaccino viene valutata in presenza di una specifica sintomatologia neurologica, insorta:

entro sei settimane dalla somministrazione del vaccino

Sejvara JJ, Kohla KS, Gidudua J, Amato A., Bakshic N. et al. Guillain–Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 29 (2011) 599-612



Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study

Jeffrey C Kwong, Priya P Vasa, Michael A Campitelli, Steven Hawken, Kumanan Wilson, Laura C Rosella, Therese A Stukel, Natasha S Crowcroft, Allison J McGeer, Lorne Zinman, Shelley L Deeks

The Lancet Infectious Diseases *Volume 13, Issue 9, September 2013, Pages 769–776 (modificato)*

Rischio relativo di sindrome Guillain-Barré dopo vaccinazione antinfluenzale stagionale e sindrome influenza

	Influenza stagionale	Età	Disegno dello studio	Periodo di rischio	Rischio relativo stimato (95% CI)
Vaccinazione antinfluenzale					
Lasky et al, 1998	1992-1994	18 anni		ni	1.7 (1.0-2.8)
Juurlink et al, 2006	004				1.45 (1.05-1.99)
Hughes et al, 200					99 (0.32-3.12)
Tam et al, 20					(0.02-1.25)
Stowe et al					(0.41-1.40)
Gree					0.5-3.8)
Wi					94-1.89)
Studio					(1.17-1.99)
Sindrome in					
Tam e					18.64 (7.49-46.37)
Stowe et al, 2009				giorni	16.64 (9.37-29.54)
Studio attuale			SCRI	42 giorni	**15.81** (10.28-24.32)

1 caso su 971.567 soggetti vaccinati

1 caso su 58.108 soggetti affetti da influenza

SCCS=self-controlled case series. SCRI=self-controlled risk interval

Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni

Istituto Superiore di Sanità

(Rapporti ISTISAN 09/13)

Guillain Barré Sindrome (GBS), storia di	Influenza	sì vedi nota 1,2,3
	T	sì vedi nota 2,3,4
	tutti gli altri	vedi nota 2,3

Nota 1. Poiché non è noto se e in che misura la vaccinazione antinfluenzale possa aumentare il rischio di GBS **è prudente non somministrare il vaccino** ai soggetti che hanno una anamnesi positiva per GBS sviluppata entro sei settimane da una precedente somministrazione di vaccino antinfluenzale. Nelle persone ad alto rischio per le complicanze dell'influenza è possibile considerare la profilassi con farmaci antivirali.

Nota 2. Precauzione. La decisione di somministrare ulteriori dosi di vaccino antitetanico in persone che hanno sviluppato una GBS entro 6 settimane da una precedente dose deve basarsi sul **beneficio concreto in rapporto a rischio di recidive di GBS**, anche se studi recenti hanno concluso che l'associazione tra componente tetanica e Sindrome di Guillain Barrè, se esiste, è rara. Nella valutazione rischio-beneficio devono essere considerate la condizione individuale, la situazione di rischio epidemiologico e l'eventuale avvenuto completamento di un ciclo di base nella vita.

Nota 3. La comparsa di Sindrome di Guillain Barré entro 6 settimane da precedenti somministrazioni di **vaccino antirabbico** somministrato sia come pre che post esposizione **non rappresenta controindicazione assoluta alla somministrazione del ciclo o alla prosecuzione dello stesso come profilassi post esposizione** in caso di rischio reale di malattia. In questo caso infatti il rischio di malattia è più grave del rischio legato alla possibile reazione.

Nota 4. **In caso di sindrome di Guillain Barré insorta entro 6 settimane dalla somministrazione di altri vaccini, sono controindicate ulteriori somministrazioni dello stesso vaccino**.

Contraindications and Precautions to Commonly Used Vaccines

Centers for Disease and Prevention

United States, 2014

Vaccine	Contraindications	Precautions
Influenza, inactivated vaccine (IIV)	Severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) after previous dose of any IIV or LAIV or to a vaccine component, including egg protein.	Moderate or severe acute illness with or without fever. **History of Guillain-Barré Syndrome within 6 weeks of previous influenza vaccination.** Persons who experience only hives with exposure to eggs may receive RIV (if age 18-49 years) or, with additional safety precautions, IIV.
Influenza, recombinant (RIV)	Severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) after previous dose of RIV or to a vaccine component. RIV does not contain any egg protein.	Moderate or severe acute illness with or without fever. **History of Guillain-Barré Syndrome within 6 weeks of previous influenza vaccination.**
Influenza, live attenuated (LAIV)	Severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) after previous dose of any IIV or LAIV or to a vaccine component, including egg protein. Conditions for which the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommends against use, but which are not contraindications in vaccine package insert: immune suppression, certain chronic medical conditions (such as asthma, diabetes, heart or kidney disease). and pregnancy.	Moderate or severe acute illness with or without fever. **History of Guillain-Barré Syndrome within 6 weeks of previous influenza vaccination.** Receipt of specific antivirals (i.e., amantadine, rimantadine, zanamivir, or oseltamivir) within 48 hours before vaccination. Avoid use of these antiviral drugs for 14 days after vaccination.
Tetanus, diphtheria, pertussis (Tdap); tetanus, diphtheria (Td)	Severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) after a previous dose or to a vaccine component. For pertussis-containing vaccines: encephalopathy (e.g., coma, decreased level of consciousness, or prolonged seizures) not attributable to another identifiable cause within 7 days of administration of a previous dose of Tdap or diphtheria and tetanus toxoids and pertussis (DTP) or diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis (DTaP) vaccine.	Moderate or severe acute illness with or without fever. **Guillain-Barré Syndrome within 6 weeks after a previous dose of tetanus toxoid– containing vaccine.** History of Arthus-type hypersensitivity reactions after a previous dose of tetanus or diphtheria toxoid–containing vaccine; defer vaccination until at least 10 years have elapsed since the last tetanus toxoid-containing vaccine. For pertussis-containing vaccines: progressive or unstable neurologic disorder, uncontrolled seizures, or progressive encephalopathy until a treatment regimen has been established and the condition has stabilized.

(modificato)

21262

Ministero della Salute

0021262-25/09/2013-DGPRE-COD_UO-P

DIPARTIMENTO DELLA SANITÀ PUBBLICA E INNOVAZIONE
DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE
UFFICIO 05 ex DGPREV- Malattie Infettive e profilassi Internazionale

Risposta al Foglio del ... .
N. ....

Dott. Antonio Palma
Segretario Regionale FIMP Lazio

Dott.ssa Maria Corongiu
Vice Segretario Vicario FIMMG Lazio

POSSIBILE COSOMMINISTRARE VACCINO ANTINFLUENZALE + PNEUMOCOCCICO CONIUGATO?

SI!

In riferimento allo specifico quesito posto da codeste federazioni, riguardante la co-somministrabilità del vaccino in parola con i diversi tipi di vaccini influenzali preposti per la prossima campagna vaccinale, **si precisa che Prevenar 13 può essere somministrato in concomitanza con il vaccino stagionale trivalente dell'influenza (TIV)**, ma i dati attualmente disponibili riguardano solo gli adulti di età uguale o superiore a 50 anni.