

# Vaccinare contro l'influenza i bambini sani: con quali obiettivi?

Luisella Grandori

Responsabile prevenzione vaccinale ACP, con la collaborazione del Gruppo vaccinazioni ACP<sup>o</sup>

**Parole chiave** Influenza. Vaccinazione antinfluenzale dei bambini sani

La discussione sulla vaccinazione contro l'influenza dei bambini sani si ripresenta periodicamente da alcuni anni in Italia. Per affrontarla correttamente occorre esaminare con attenzione tutti i termini della questione. Innanzi tutto le caratteristiche della malattia che si vorrebbe prevenire. I virus influenzali, soggetti a continue mutazioni, presentano una grande variabilità antigenica che, oltre a conferire loro maggiore o minore aggressività, può influire sull'efficacia del vaccino. I tempi lunghi (circa 9 mesi) delle attuali metodiche di allestimento aumentano il rischio di una cattiva sovrapposizione tra i virus vaccinali e quelli circolanti. Questi fattori, insieme alle forti oscillazioni dell'incidenza a seconda degli anni, possono determinare distorsioni nella valutazione del peso della malattia e dell'efficacia del vaccino, specie se si prendono in considerazione una sola o poche stagioni, come generalmente accade.

## Influenza e malattie simil-influenzali

L'aspecificità dei sintomi rende l'influenza clinicamente indistinguibile da altre virosi. Nel termine Influenza-Like Illness (ILI) sono infatti comprese tutte le malattie simil-influenzali, di cui la vera influenza corrisponde a meno del 10% [1]. Nella revisione sistematica di Beuwing (*Rev Med Virol* in press) e nel capitolo sull'influenza di *Clinical Evidence* 2006, si afferma che il valore accertabile è pari al 6%. Un recente studio canadese sulle ospedalizzazioni attribuibili a diverse virosi conferma il prevalere del peso di altri virus (respiratorio sinciziale e parainfluenzale); uno studio australiano sulle infezioni respiratorie nel primo anno di vita dimostra che il Rinovirus è il patogeno di gran lunga più rappresentato sia nelle ARI (Acute Respiratory Illnesses) che nelle LRI (Lower Respiratory Illnesses), anche se il

VRS rimane fortemente associato alle forme più gravi di LRI che richiedono ospedalizzazione [2-3]. Risulta evidente che la confusione nella definizione di caso è un ulteriore motivo di distorsione nella valutazione della morbilità e della letalità collegate all'influenza, così come del suo impatto sociale. La "vera" influenza può essere diagnosticata solo con accertamenti di laboratorio.

Destarono infatti perplessità i dati utilizzati per la stima dei ricoveri nelle prime raccomandazioni ufficiali degli USA sulla vaccinazione universale dei bambini di 6-23 mesi. Essi facevano riferimento a due studi commentati da McIntosh e Lieu in un editoriale del *N Engl J Med* del 2000 [4]. Gli editorialisti esprimevano forti dubbi sulla metodologia usata che non consentiva di escludere con certezza altre virosi, specie il VRS, e ancor più sull'opportunità di usare quei risultati per giustificare una strategia vaccinale tanto impegnativa, che avrebbe richiesto invece di disporre della migliore evidenza possibile.

## Chi vaccinare e perché

In Europa l'antinfluenzale viene attualmente offerta solo ai bambini a rischio e un recente documento del CDC europeo (ECDC) conclude, in sintesi, che sono necessarie ulteriori informazioni per decidere diversamente [5].

L'eccesso di morti per influenza nei minorenni – con diagnosi accertata – riscontrato nella stagione 2003-2004 negli USA e nel Regno Unito, rimane un fenomeno da indagare con attenzione. È interessante notare la diversità di approccio e di reazione dei due Paesi interessati. Tra le varie ipotesi fatte dall'Health Protection Agency del Regno Unito per spiegare un evento tanto eccezionale, si pensò al significato della circolazione quell'anno di un ceppo poco conosciuto, il Fujian, che non era contenuto nel vaccino. Morirono infatti anche bambini vaccinati. Inoltre si ipotizzò che la bassa incidenza dell'influenza negli anni precedenti avesse lasciato sguarniti di difese proprio i più giovani. Il Regno Unito mantenne in seguito l'indicazione alla vaccinazione dei soli bambini a rischio,

mentre gli USA ampliarono le indicazioni. Due risposte diverse, ma la domanda da porsi è una sola: il vaccino antinfluenzale attualmente disponibile ci permetterebbe di evitare queste morti? Non lo sappiamo. A questo proposito mancano studi. Gli unici studi che ci potrebbero dire con accettabile certezza quale sia l'efficacia del vaccino nell'evitare ricoveri e decessi – come ci spiega Jefferson sul *BMJ* di ottobre 2006 – sono gli RCT con la somministrazione di placebo ai controlli [6].

Se le caratteristiche dell'influenza pongono problemi di valutazione del peso della malattia, i tanti dubbi relativi all'efficacia e alla sicurezza del vaccino aumentano le perplessità sull'opportunità di estendere la vaccinazione ai bambini sani. La nota revisione Cochrane, pubblicata nel 2005 su *Lancet*, ha riscontrato un'efficacia del vaccino, nei bambini minori di 2 anni, simile al placebo e Jefferson nel 2006 ha messo in luce con chiarezza le tante inadeguatezze metodologiche degli studi fin qui svolti per valutare l'efficacia dei vaccini antinfluenzali [6].

Uno degli argomenti portati a giustificazione della vaccinazione dei bambini sani è l'effetto di contenimento sulla morbilità dei contatti scolastici e familiari, per diminuire i costi sociali ed economici della malattia. Su *Eurosurveillance* del 2004 è stato pubblicato un articolo di Jordan e Olowokure che contesta i risultati di uno studio italiano e di uno statunitense sulla protezione indiretta della comunità (familiare e/o scolastica) [7]. Gli Autori concludono che entrambi gli studi non producono sufficienti evidenze. Ma in generale è doveroso chiedersi quale risparmio economico e sociale si otterrebbe, visto che l'influenza rappresenta meno del 10% delle virosi presenti nella stessa stagione. E siamo sicuri che sia giustificato tentare di non permettere a un bambino di ammalarsi una settimana per questi motivi? Ammesso che il vaccino gli impedisca di ammalarsi, cosa che non sappiamo con certezza.

Un lavoro pubblicato su *Vaccine* nel 2006, sull'impatto clinico ed economico della vaccinazione contro l'influenza dei

Per corrispondenza:  
Luisella Grandori  
e-mail: luisegra@tin.it

bambini sani tra 2 e 5 anni, conclude che sono necessari studi più ampi che comprendano numerose stagioni, prima di suggerire la vaccinazione universale di questo gruppo di bambini. Rimaniamo in attesa di questi studi [8].

L'efficacia protettiva dell'antinfluenzale sulle otiti medie acute, anch'essa più volte portata a sostegno della vaccinazione, risulta quanto meno controversa. Due recenti studi sul vaccino inattivato arrivano a conclusioni opposte. Le conclusioni negative derivano da un RCT in doppio cieco, con placebo ai controlli, che conferisce maggior forza ai risultati, rispetto allo studio prospettico in cieco singolo su vaccinati e non vaccinati, che riporta risultati positivi [9-10]. Ma non si può escludere che la diversa età possa avere influito sui risultati: minori di 2 anni i bambini arruolati nel primo studio, e da 6 a 60 mesi di vita nel secondo. Per la protezione delle infezioni respiratorie ricorrenti esistono diversi studi che riguardano il vaccino endonasale virale, ritirato dopo l'osservazione di paralisi di Bell nell'adulto, oppure si riferiscono al vaccino con virus vivi registrato per ora solo negli USA. E comunque anche in questo caso vale la considerazione dello scarso contributo dell'influenza rispetto alle altre virosi. Qual è il beneficio atteso vaccinando?

Sarebbe anche necessario definire con maggiore precisione le condizioni di salute considerate a rischio di complicanze dell'influenza. Quelle attuali sono in parte generiche, come ad esempio le malattie neurologiche. Ed è giustificato continuare a vaccinare i bambini a rischio minori di 2 anni, se a questa età il vaccino ha un'efficacia simile al placebo? È un interrogativo che andrebbe sollevato e discusso nella comunità scientifica, pediatrica e non solo.

### La sicurezza

Sorprende inoltre la scarsità di studi disponibili sulla sicurezza dei vaccini antinfluenzali, specie nei bambini più piccoli, segnalata su *Lancet* nel 2005 da Jefferson e Demicheli, che riferiscono anche un grave episodio di soppressione dei dati sulla sicurezza di un vaccino

intranasale vivo attenuato, sia da parte degli Autori che non avevano accesso ai propri dati che da parte della Ditta produttrice del vaccino [11].

Va tenuto presente che in caso di vaccinazione universale, i bambini esposti sarebbero centinaia di migliaia e non i piccoli numeri arruolati nei trial: la vaccinazione universale potrebbe portare alla luce reazioni non ancora conosciute. L'ECDC solleva anche il problema dei pochi dati esistenti riguardo ai potenziali effetti avversi a lungo termine, collegati alla ripetizione annuale della vaccinazione [5].

Inoltre, se le lacune conoscitive sull'efficacia del vaccino sono tante, ancora meno si sa della durata della protezione indotta nei bambini. Perciò è doveroso chiedersi quale potrebbe essere l'esito di un'immunizzazione di massa contro l'influenza fin dalla più tenera età. Sarebbe rischioso lasciarli sguarniti contro virus tanto mutevoli per i quali è invece necessario costruire nel tempo un ampio inventario di difese immunitarie.

### Conclusioni

Concludendo, prima di passare alla vaccinazione universale contro l'influenza dei bambini sani, vanno individuati con chiarezza gli obiettivi, definiti i risultati attesi e gli strumenti per misurarli. Se si vuole diminuire l'incidenza della malattia, dei ricoveri e delle morti, bisognerà prima conoscerla. E qual è l'efficacia del vaccino nel ridurre tutto ciò? E la sicurezza? Troppe le domande ancora irrisolte. La proposta di tutta la pediatria italiana dovrebbe essere lo studio con metodi adeguati, del peso della malattia, dell'efficacia e della sicurezza del vaccino. ♦

### Ringraziamenti

Si ringrazia Tom Jefferson per l'insostituibile contributo metodologico delle sue pubblicazioni e per la sua disponibilità al confronto.

◦ **Gruppo vaccinazioni ACP:** Chiara Guidoni, Teresa Magurno, Massimo Farneti, Sandro Bianchi, Angelo Spataro, Lucio Piermarini, Rosario Cavallo, Patrizia Neri, Franco Dessì, Michele Valente, Luisa Marolla.

### Bibliografia

- [1] Ministero della Salute. Vaccinazione antinfluenzale di massa in età pediatrica. Quali evidenze abbiamo? Bollettino di informazione sui Farmaci 2003;5-6:187-96.
- [2] Schanzer DL, Langley JM, Tam TWS. Hospitalization attributable to influenza and other viral respiratory illnesses in canadian children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:795-800.
- [3] Kusel MMH, de Klerk NH, Holt PG, et al. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:680-6.
- [4] McIntosh K, Lieu T. Is it time to give influenza vaccine to healthy infants? *N Engl J Med* 2000; 242:275-6.
- [5] Lopalco PL, Giesecke J. Panel of international experts concludes on influenza and pneumococcal vaccination in Europe. *Euro Surveill* 2007;12 (1):E070118.1.
- [6] Jefferson T. Influenza vaccination: policy versus evidence. *BMJ* 2006;333:912-5.
- [7] Jordan R, Olowokure B. In direct community protection against influenza by vaccinating children: a review of two recent studies from Italy and United States. *Eurosurveillance Weekly* 2004 Dec 16;12(51) 041216.
- [8] Esposito S, Marchisio P, Bosis S. Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2-5 years. *Vaccine* 2006;24: 629-35.
- [9] Hoberman A, Greenberg D, Paradise JL. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children. *JAMA* 2003;290:1608-16.
- [10] Ozgur SK, Beyazova U, Kemaloglu YK, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine for prevention of otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:401-4.
- [11] Jefferson T, Smith S, Demicheli V, et al. Safety on influenza vaccines in children. *Lancet* 2005; 366:803-4.