

Vaccinare tutti i bambini contro l'influenza?

Roberto Buzzetti*, Rosario Cavallo**

* Pediatra epidemiologo, Bergamo

** Pediatra di famiglia, Salice Salentino (Lecce), Gruppo ACP prevenzione malattie infettive

L'inserimento dei bambini sani di età compresa tra 6 mesi e 5 o 14 anni nelle categorie da immunizzare prioritariamente contro l'influenza stagionale è un argomento oggetto di discussione da parte della comunità scientifica internazionale. Il CDC USA Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [1] afferma che "Routine annual influenza vaccination is recommended for all persons aged ≥ 6 months who do not have contraindications".

La circolare ministeriale che regola ogni anno le raccomandazioni per il nostro Paese precisa invece che, pur essendo il vaccino indicato in tutte le persone che vogliono evitare l'influenza e che non hanno condizioni di rischio, la campagna di offerta attiva e gratuita è rivolta principalmente ai soggetti classificati e individuati a rischio di complicanze severe e a volte letali [2]. Di segno opposto le raccomandazioni del "Calendario per la vita" [3] che prevede una forte, motivata e consapevole raccomandazione all'estensione della vaccinazione antinfluenzale anche ai bambini sani dell'età pre-scolare..., superando le ataviche resistenze istituzionali verso tale estensione. Viene a tale fine enfatizzato il ruolo di "diffusore virale" del bambino e i rischi associati ai primi anni di vita. In mezzo, come al solito disorientati dalla diversità delle indicazioni, i pediatri e, ancora peggio, i genitori che continuano a chiedersi come fare a nutrire fiducia verso un sistema ai loro occhi molto incoerente. Tentiamo di orientarci con qualche considerazione di metodo perché ogni nuovo intervento preventivo "di massa" deve seguire delle regole ben precise. Per gli screening ci sono i criteri di Wilson-Jungner (pubblicati nel 1968, 50 anni fa!); per i vaccini possiamo elencare dei criteri ad hoc, secondo il buon senso, enunciati secondo criteri gerarchicamente progressivi: se il primo non è soddisfatto il discorso si chiude, altrimenti si passa al secondo, e così via (Box 1).

BOX 1. Serie di criteri per promuovere un vaccino (vedi testo)

PRIMO CRITERIO: la malattia per cui si propone il vaccino deve essere sufficientemente grave.
SECONDO CRITERIO: il vaccino deve essere efficace.
TERZO CRITERIO: il vaccino deve avere effetti avversi limitati per frequenza e gravità.
QUARTO CRITERIO: l'organizzazione deve essere in grado di reggere.
QUINTO CRITERIO: ci devono essere i soldi.

PRIMO CRITERIO: la malattia per cui si propone il vaccino deve essere sufficientemente grave

Per giudicare la gravità della influenza cerchiamo i numeri dalle fonti di letteratura scientifica, su più anni.

Il parere del CDC USA [1]

Il CDC riporta un paio di studi eseguiti in singole aree, secondo i quali cospicue proporzioni nell'aumento di visite (6-15% sotto 15 anni) e dell'uso di antibiotici (3-9%) sarebbero indotti dall'epidemia influenzale. Gli accessi al pronto soccorso per malattie respiratorie durante la stagione invernale erano 22,1 per 1.000 bambini di età compresa tra 6 e 23 mesi; 5,4 per 1.000 bambini di età compresa tra 5 e 7 anni.

Durante il periodo 1993-2008, i tassi annuali stimati di ospedalizzazioni associate all'influenza erano 151,0 per 100.000 tra i bambini di età inferiore a 1 anno e 38,8 per 100.000 tra i bambini di età compresa tra 1 e 4 anni, rispetto a 16,8 per 100.000 tra persone di età compresa tra 5 e 49 anni.

Naturalmente molta parte dei ricoveri si riferiva a una condizione ad alto rischio come l'asma, i disturbi neurologici, cardiovascolari, metabolici e soggetti in terapia con immunosoppressori.

Il numero assoluto di decessi pediatrici associati all'influenza varia da stagione a stagione, oscillando nel periodo considerato da un minimo di 37 a un massimo di 171 (caso a parte per la pandemia del 2009 quando i decessi sono stati 358). In quasi la metà dei casi questi decessi si sono presentati in bambini senza altri fattori di rischio, ma per riuscire a incidere sulla mortalità di questi ultimi, bisognerebbe ampliare enormemente la platea dei soggetti da vaccinare ogni anno e in ogni caso i risultati resterebbero parziali vista la bassa efficacia del vaccino.

La situazione italiana

La circolare che riporta le raccomandazioni ministeriali per la prevenzione e il controllo dell'influenza per la stagione 2017-2018 [2] ricorda che i casi severi e le complicanze dell'influenza sono più frequenti nei soggetti al di sopra dei 65 anni di età e con condizioni di rischio (il 90% dei decessi riguarderebbe queste categorie). Alcuni studi hanno messo in evidenza un aumen-

tato rischio di malattia grave nei bambini molto piccoli e nelle donne incinte, sebbene casi gravi si possano verificare anche in persone sane che non rientrano in alcuna delle categorie sopra citate.

La sorveglianza effettuata nella stagione 2016-2017 [4] ha confermato, in 11 regioni, 230 casi gravi (età mediana 73 anni, range 0-94, il 95% aveva almeno 1 fattore di rischio), e 68 decessi (età mediana 76 anni, range 20-90, il 100% aveva almeno 1 fattore di rischio); purtroppo l'informazione sulla presenza di altri fattori di rischio non è fornita per classi di età.

Solo il 25% di queste persone era vaccinato.

Nella stagione 2017-18 il numero di casi gravi e confermati per influenza ricoverati in terapia intensiva sono stati da settembre a marzo 729, dei quali 153 deceduti (di cui solo 13 non presentavano fattori di rischio preesistenti) (5); 15 i casi gravi segnalati in donne gravide, con 2 decessi; 11 i bambini deceduti con meno di 14 anni di età. Questo conforterebbe l'idea di vaccinare solo i soggetti a rischio e non tutti indiscriminatamente, anche se dati di letteratura indicano che proprio questi soggetti spesso sfuggono alla vaccinazione (6)

Nello stesso periodo in Italia sono morte più di 200.000 persone e tra queste alcune migliaia di bambini, nella grande maggioranza dei casi in assenza di influenza; d'altra parte si stima che circa 6 milioni di persone hanno avuto l'influenza ma grazie al cielo sono ancora vive. La notizia delle "morti a causa dell'influenza" andrebbe inquadrata in questo contesto generale, e andrebbe spesa qualche parola in più su che cosa sia, quantitativamente, il "rischio legato all'influenza".

Per rispondere a quanti obietterebbero, molto opportunamente, che bisogna considerare anche il cosiddetto "eccesso di mortalità" che si osserva nei mesi di maggior incidenza epidemica, saranno necessari dati attendibili suddivisi per classe di età e per tipologia di vaccino utilizzato (dati che attualmente non abbiamo) sul rischio di morte in una finestra temporale idonea, con calcolo del rischio relativo e del rischio attribuibile legato all'influenza e alla mancata vaccinazione.

SECONDO CRITERIO: il vaccino deve essere efficace

Secondo le varie review l'efficacia nei bambini oscilla tra 20-30% e 60-70%, secondo i diversi lavori, le diverse stagioni, i diversi vaccini.

BOX 2. Risultati della revisione Cochrane (abstract)**VACCINI A VIRUS VIVI ATTENUATI**

Rispetto al placebo o al nulla, i vaccini influenzali vivi attenuati ridurrebbero il rischio di infezione da influenza nei bambini di età compresa tra 3 e 16 anni dal 18% al 4% (rischio relativo (RR) 0,22; IC 95% 0,11-0,41; 7718 bambini, moderate-certainty evidence) e possono ridurre le sindromi simil-influenzali dal 17% al 12% (RR 0,69; IC 95% 0,60-0,80; 124.606 bambini, low-certainty evidence).

Bisognerebbe vaccinare 7 bambini per prevenire un caso di influenza e 20 bambini per impedire una sindrome simil-influenzale. [Nota: in altri termini, su 100 bambini vaccinati, 14 eviterebbero l'influenza grazie alla vaccinazione, 82 sarebbero stati indenni anche non vaccinandosi e 4 prenderebbero la malattia anche se vaccinati].

Non sono disponibili dati sull'assenteismo scolastico e sulla riduzione del rischio di ricovero, mentre sono scarse le evidenze a favore di una riduzione della perdita delle ore di lavoro.

VACCINI INATTIVATI

Rispetto al placebo o all'assenza di vaccinazione, i vaccini inattivati riducono il rischio di influenza nei bambini da 2 a 16 anni dal 30% all'11% (RR 0,36; IC 95% 0,28-0,48, 1628 bambini, high-certainty evidence) e probabilmente il rischio di sindromi simil-influenzali dal 28% al 20% (RR 0,72; IC 95% 0,65-0,79, 19.044 bambini, moderate-certainty evidence).

5 bambini dovrebbero essere vaccinati per prevenire un caso di influenza e 12 per evitare un caso di sindrome simil-influenzale. [Nota: in altri termini, su 100 bambini vaccinati, 19 eviterebbero l'influenza grazie alla vaccinazione, 70 sarebbero stati indenni anche non vaccinandosi e 11 prenderebbero la malattia anche se vaccinati].

Non sono disponibili informazioni sufficienti per determinare l'effetto dei vaccini sull'assenteismo scolastico, sul tempo di lavoro perso dai genitori, su ospedalizzazione, febbre o nausea.

CONCLUSIONI DEGLI AUTORI

Nei bambini di età compresa tra 3 e 16 anni, i vaccini antinfluenzali a virus vivi riducono probabilmente l'influenza (moderate-certainty evidence) e possono ridurre le sindromi simil-influenzali (low-certainty evidence) in una singola stagione influenzale. In questa popolazione anche i vaccini inattivati riducono l'influenza (high-certainty evidence) e possono ridurre le sindromi simil-influenzali (low-certainty evidence). Per entrambi i tipi di vaccino, la riduzione assoluta dell'influenza e delle sindromi simil-influenzali varia considerevolmente tra le popolazioni studiate, rendendo difficile prevedere come questi risultati si traducano in contesti diversi. Sono stati trovati pochissimi studi randomizzati controllati in bambini sotto i due anni di età.

Il vaccino per la stagione 2017-18 sembra aver avuto una bassa efficacia vaccinale (7):

33% complessiva (IC 95% 17-46), con 57% per ceppo B (IC 95% 41-79); 50% per il ceppo A(H1) (IC 95% 8-74); 10% per il ceppo A(H3) (IC 95% meno 16-31).

Per una valutazione più ampia abbiamo consultato due fonti molto autorevoli:

- il già citato report CDC (1);
- una review Cochrane (8) aggiornata al luglio 2017 per quanto riguarda gli studi sperimentali (RCT), ma ferma alla precedente versione del 2011 per gli studi osservazionali.

Da alcune migliaia di possibili studi eleggibili, la Cochrane ne considera 75 (di cui 40 randomizzati).

Il report del CDC contiene invece soltanto 15 citazioni bibliografiche sull'efficacia e/o la sicurezza del vaccino antinfluenzale nei bambini. Di queste 8 sono contenute anche tra gli studi inclusi dalla revisione Cochrane, 5 sono tra gli studi esclusi da quest'ultima per motivi metodologici, e 2 invece non sono presenti nella citata review.

Per questo motivo ci sembra più ragionevole fidarci della revisione Cochrane, di cui riportiamo qui per esteso il riassunto letteralmente tradotto, per quanto riguarda l'efficacia (Box 2). Si ricorda che l'efficacia può essere

espressa come 1-RR (rischio relativo); pertanto in presenza, ad esempio, di un RR = 0,40, l'efficacia stimata è pari al 60%.

TERZO CRITERIO: il vaccino deve avere effetti avversi limitati per frequenza e gravità

Riportiamo anche qui il riassunto letteralmente tradotto della Revisione Cochrane, per gli aspetti legati alla safety.

Vaccini a virus vivi attenuati

I dati di quattro studi che misuravano la febbre dopo la vaccinazione variavano considerevolmente, dallo 0,16% al 15%, mentre nei gruppi placebo le proporzioni andavano dallo 0,71% al 22% (very low-certainty evidence).

Non sono riportati dati sulla nausea.

Vaccini inattivati

Una marca di vaccino pandemico monovalente è stata associata a un caso di improvvisa perdita di tono muscolare innescata da un'emozione intensa (cataplessia) e a un caso disturbo del sonno (narcolessia). Prove insufficienti su attacchi febbrili.

Conclusioni degli autori

I dati sugli eventi avversi non sono stati ben descritti negli studi disponibili. Sono neces-

sari approcci standardizzati alla definizione, all'accertamento e alla segnalazione di eventi avversi.

QUARTO CRITERIO: l'organizzazione deve essere in grado di reggere

Il vaccino va somministrato tutti gli anni e quindi bisogna prevedere 7-15 somministrazioni vaccinali in più per ogni bambino che andrebbero ad aggiungersi al carico di lavoro di ASL o PdF (dove previsto, con adeguato conteggio dei costi). Secondo alcuni, la colpa delle malattie che rinascono (vedi morbillo) non è della non obbligatorietà del vaccino, ma del fatto che in questi anni è stato smantellato il Servizio sanitario pubblico. I bambini più a rischio sono i più poveri e meno raggiungibili. La prevenzione è faticosa e impegnativa, non basta dire "facciamo", bisogna tradurre le intenzioni in progetti operativi, e qui cascano tanti asini...

Comunque, questo punto si può superare: basta (!) garantire un bel po' di risorse in più alla sanità pubblica (!).

QUINTO CRITERIO: ci devono essere i soldi

Per questo punto valgono esattamente le cose dette al quarto punto.

In conclusione, fermo restando che la vaccinazione è e resta un intervento sanitario personale anche se eseguito su una collettività e che ci sembra improbabile una massiccia risposta rispetto a raccomandazioni mirate all'obiettivo di bloccare il ruolo di *diffusore virale* piuttosto che di difesa dello specifico bambino, ci piacerebbe che la *definizione di un percorso di aggiornamento futuro del Calendario vaccinale...* fosse affidata in modo trasparente e coerente con le prove scientifiche a organismi istituzionali come il *National Immunization Technical Advisory Group (NITAG)*, come previsto dalla Circolare recante le prime indicazioni operative per l'attuazione del decreto legge n. 73 del 7 giugno 2017 sull'obbligo vaccinale [9].

Le frequenti richieste di estensione della offerta attiva e gratuita, che hanno più volte incontrato la posizione contraria del Ministero sostenuta dai dati oggettivi forniti dalla letteratura scientifica e dalla sorveglianza epidemiologica, possono contribuire a rafforzare dubbi e sospetti nella popolazione, portando a un inevitabile disorientamento, nonché a ricadute negative sulla credibilità di tutto il Sistema: il rischio è dunque quello di rafforzare il già imponente fenomeno della *hesitancy vaccinale*. Sarebbe perciò auspicabile una maggiore discussione, oggettiva e serena, sul tema dell'efficacia, dell'incertezza, e una sana comunicazione nei confronti delle persone.

✉ roscavallo58@gmail.com

La bibliografia è consultabile online.

1. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html>
2. [renderNormsanPdf;jsessionid=JCEbZYZ6VGHbhyATrnouzg__.sgc4-prd-sal](#)
3. <https://www.sip.it/2016/09/18/presentato-il-calendario-vaccinale-per-la-vita-2016/>
4. http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews/FluNews_2017-17.pdf
5. http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews/FluNews_2018-11.pdf
6. Daley MF, Beaty BL, Barrow J et al. Missed opportunities for influenza vaccination in children with chronic medical conditions. *Arch Paediatr Adolesc Med* 2005; 159:986-91).
7. Sullivan Sheena G, Chilver Monique B, Carville Kylie S, Deng Yi-Mo, Grant Kristina A, Higgins Geoff, Komadina Naomi, Leung Vivian KY, Minney-Smith Cara A, Teng Don, Tran Thomas, Stocks Nigel, Fielding James E. Low interim influenza vaccine effectiveness, Australia, 1 May to 24 September 2017. *Euro Surveill.* 2017;22(43):pii=17-00707. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.43.17-00707>
8. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD004879. DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub5.
9. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=60282&parte=1%20&serie=null>