

# Vaccinazione antinfluenzale di massa in età pediatrica: quali evidenze abbiamo?

SIMONA DI MARIO<sup>1</sup>, NICOLA MAGRINI<sup>1</sup>, SERGIO AMARRI<sup>2</sup>, DANTE BARONCIANI<sup>1</sup>, ANNA MARIA MARATA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CeVEAS, Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Azienda USL di Modena

<sup>2</sup>Unità Operativa di Pediatria, Ospedale di Ravenna

La vaccinazione antinfluenzale è diventata una malattia più malattia dell'influenza. L'idea generale che sia meglio prevenire che curare, fino a che rimane "nel giusto mezzo" corrisponde a un pensiero sano e naturale. Stirata alle sue estreme conseguenze diventa, nella migliore delle interpretazioni, una ideologia talebana. La lettura disincantata di questo piccolo rapporto, asciutto ed essenziale perfino nei commenti, può risultare appassionante. Anche la lettura delle tabelle (chi legge mai le tabelle? ma qui dovete leggerle: sono tutto meno che noiose) e il confronto tra le diverse raccomandazioni ufficiali (da non perdere quella del Ministero Italiano della Salute) risultano divertenti e illuminanti come un pezzo di Jonesco: "Ciò che conta sono le parole. Tutto il resto sono chiacchiere".

Il recente dibattito sull'opportunità di estendere l'indicazione alla vaccinazione antinfluenzale anche ai bambini fra i 6 e i 24 mesi senza patologie di base (gruppo non a rischio), per l'eco avuta attraverso i media, ha esaltato l'attenzione verso questo argomento. Anche sollecitati da richieste di singoli e di gruppi di professionisti, abbiamo rivisto la letteratura, per produrre un documento analitico in base al quale il pediatra possa valutare le evidenze disponibili, in favore o contro l'opportunità della vaccinazione in età pediatrica.

## IL METODO

Le evidenze sono organizzate in una serie di tabelle, seguite da brevi commenti sui punti principali di incertezza. Il documento segue la seguente struttura:

1. documenti di indirizzo e linee guida internazionali (Tabella I) e relativo commento;
2. documenti di indirizzo italiani (Tabella II) e relativo commento. In aggiunta, un paragrafo sul dibattito in Italia (Tabella III) coi due principali studi originali di riferimento per i sostenitori della vaccinazione (Tabelle IV-V);
3. analisi delle evidenze disponibili (Tabelle VI-IX, studi reperiti dalla Cochrane Library e da Medline):
  - I. epidemiologia/impatto della malattia sulla salute dei bambini;

- II. efficacia della vaccinazione sulla popolazione pediatrica in setting reali;
- III. efficacia della vaccinazione in pazienti asmatici (bambini e adulti);
- IV. efficacia laboratoristica e di popolazione della vaccinazione negli adulti.

In questo documento presentiamo esclusivamente i dati scientifici riguardanti i benefici e i rischi connessi alla vaccinazione mentre abbiamo volutamente tralasciato i dati riguardanti gli aspetti economici di questo intervento (analisi costi/efficacia, costi/benefici, costi/utilità, e modelli decisionali).

## INFLUENZA VACCINE IN HEALTHY CHILDREN: ANALYSIS OF THE AVAILABLE EVIDENCE (Medico e Bambino 2004;23:38-46)

### Key words

Influenza vaccine, Healthy children, Viral respiratory infections, Guidelines, Clinical trials

### Summary

At the beginning of the 2003-2004 influenza season a debate gained the media attention during few weeks, focusing the attention of Italian pediatricians and Italian families. Groups and associations of Italian pediatricians advocated for universal vaccination against influenza virus for all children irrespective to their general health condition.

In this article we collect and present the available evidence on this topic, in particular on the epidemiology of influenza and influenza-like syndrome, and on the efficacy, effectiveness and side effects of influenza vaccination on children. We conclude that there is no evidence to support such a policy, on the contrary the sparse available data are against it.

We hope that a clear presentation of the evidence can help to conduct the discussion in a more scientific and less emotional way.

FONTE/ANNO	RACCOMANDAZIONI DELLE LINEE GUIDA/DOCUMENTI	LIVELLI DI EVIDENZA
<p>World Health Organization (WHO), Ginevra, Svizzera<sup>1</sup></p> <p><b>2002</b></p>	<p><b>I gruppi a rischio</b> che dovrebbero ricevere la vaccinazione antinfluenzale sono:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Soggetti anziani o disabili istituzionalizzati</li> <li>2) Soggetti anziani non istituzionalizzati con patologie croniche cardiache o polmonari, malattie metaboliche o renali o immunodeficienze</li> <li>3) Tutti i soggetti &gt;6 mesi di età che presentino almeno una delle condizioni sopra descritte</li> <li>4) Soggetti anziani identificati secondo un limite d'età stabilito a livello nazionale indipendentemente dal loro stato di salute di base</li> <li>5) Altri gruppi (a rischio) identificati sulla base di dati nazionali</li> <li>6) Personale sanitario a contatto con persone appartenenti a gruppi ad alto rischio</li> <li>7) Contatti stretti di persone appartenenti a gruppi ad alto rischio</li> </ol> <p><i>Vaccinare i bambini fra 6-24 mesi solo laddove i mezzi rendano disponibile questa misura</i></p>	<p><i>Raccomandazione basata su opinione di esperti</i></p>
<p>Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Georgia, USA<sup>2</sup></p> <p><b>2003</b></p>	<p><b>I gruppi a rischio</b> che dovrebbero ricevere la vaccinazione antinfluenzale sono:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Soggetti &gt;50 anni</li> <li>2) Residenti in case di cura o in centri che ospitano persone di ogni età con malattie croniche</li> <li>3) Adulti e bambini &gt;6 mesi con malattie croniche cardiache e polmonari, inclusa l'asma</li> <li>4) Adulti e bambini &gt;6 mesi sottoposti a cure mediche periodiche, o ricoverati per patologie metaboliche (come il diabete), o con malattie renali croniche, o indebolimento del sistema immunitario (inclusi problemi causati dall'assunzione di farmaci o da infezioni da HIV/AIDS)</li> <li>5) Bambini e adolescenti (6 mesi-18 anni) in terapia a lungo termine con aspirina e che pertanto potrebbero sviluppare la sindrome di Reye dopo un'influenza</li> <li>6) Donne che saranno oltre il primo trimestre di gravidanza durante il picco influenzale</li> </ol> <p><i>Vaccinare i bambini fra 6-24 mesi laddove questo sia fattibile</i></p>	<p><i>Raccomandazione basata su opinione di esperti</i></p>
<p>American Academy of Pediatrics Policy statement<sup>3</sup></p> <p><b>2002</b></p>	<p><b>I bambini e gli adolescenti ad alto rischio</b> che dovrebbero ricevere la vaccinazione con priorità (<b>grado di evidenza II-3</b>, sistema di <i>grading</i> US preventive task force*) sono quelli con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• asma o altre malattie polmonari croniche come la fibrosi cistica</li> <li>• malattie cardiache emodinamicamente significative</li> <li>• immunodepressione per malattia o trattamenti in corso</li> <li>• infezione da HIV</li> <li>• anemia a cellule falciformi o altre emoglobinopatie</li> <li>• terapia con aspirina per lunghi periodi (artrite reumatoide o sn di Kawasaki)</li> <li>• malattie renali croniche</li> <li>• malattie metaboliche croniche come il diabete</li> <li>• altri individui che dovrebbero ricevere il vaccino con priorità sono:</li> <li>• donne che saranno nel II o III trimestre di gravidanza durante la stagione influenzale (<b>livello di evidenza II-3*</b>)</li> <li>• Contatti stretti di bambini ad alto rischio, inclusi (<b>livello di evidenza II-3*</b>):             <ul style="list-style-type: none"> <li>- personale sanitario in contatto con bambini in ospedale o ambulatorio</li> <li>- familiari e chi si prende cura di bambini ad alto rischio</li> <li>- bambini familiari di adulti ad alto rischio inclusi quelli con HIV sintomatico</li> </ul> </li> </ul> <p>La vaccinazione di contatti familiari e di chi presta cure anche fuori casa a bambini &lt;24 mesi è anche incoraggiata quando fattibile (<b>livello di evidenza III*</b>)</p> <p><i>Bambini e adolescenti sani sono a rischio di ospedalizzazione per influenza; perciò l'AAP incoraggia la vaccinazione antinfluenzale di bambini sani fra 6-24 mesi laddove sia fattibile (livello di evidenza II-3*)</i></p>	<p><i>Raccomandazione basata su studi con livello di evidenza II 3 e III*</i></p>
<p>Europea Scientific Working group on Influenza (ESWI)<sup>4</sup></p> <p><b>Anno di pubblicazione non disponibile</b></p>	<p><b>I 5 paesi Scandinavi hanno differenti indicazioni per le vaccinazioni (nessuno include i bambini). Le politiche sono basate su evidenze di diversa forza:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Forti evidenze esistono per supportare la vaccinazione degli anziani (&gt;65 anni)</li> <li>2) Qualche evidenza per vaccinare soggetti &lt;65 aa con malattie cardiovascolari o respiratorie croniche severe</li> <li>3) Scarse evidenze per vaccinare i diabetici</li> <li>4) Nessuna evidenza per vaccinare soggetti con insufficienza renale, infezione stafilococcica cronica, o in terapia a lungo termine con aspirina (Medline 1992-1996)</li> </ol> <p><i>Nessuna indicazione a vaccinare i bambini sani visto che non ci sono evidenze a sostegno</i></p>	<p><i>Raccomandazione basata su studi osservazionali e revisioni sistematiche di RTCs</i></p>

Tabella 1

### LIVELLO DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE US PREVENTIVE TASK FORCE

I: Evidenze ottenute da almeno 1 trial clinico randomizzato (RTC) ben disegnato

II-1: Evidenze ottenute da un trial clinico non randomizzato ben disegnato

II-2: Evidenze ottenute da uno studio di coorte o un caso-controllo ben disegnato, preferibilmente multicentrico

II-3: Evidenze ottenute da multipli studi prospettici con o senza intervento, o da risultati molto importanti in esperimenti non controllati (come il risultato dell'introduzione della penicillina negli anni '40)

III: Opinione di esperti, basata su esperienza clinica, studi descrittivi o report di commissioni di esperti

#### 1. LINEE GUIDA E DOCUMENTI DI INDIRIZZO INTERNAZIONALI

Nella *Tabella I* sono riportate le principali linee guida e i documenti di indirizzo internazionale e le raccomandazioni da essi riportate, particolarmente rispetto alla posizione sulla vaccinazione in età pediatrica e al tipo di studi a supporto.

##### **Commento critico alle linee guida e documenti di indirizzo internazionali**

Sulla base degli studi osservazionali e delle opinioni di esperti alcune fonti internazionali indicano quindi l'opportunità di vaccinare contro l'influenza nella fascia d'età 6-24 mesi. Gli assunti alla base di queste posizioni, riprese anche a livello italiano, sono riportati a seguire con i nostri commenti *in corsivo*.

□ La vaccinazione antinfluenzale dei bambini può contribuire **all'interruzione della catena epidemiologica dell'infezione**.

*Non ci sono studi che dimostrino che la vaccinazione antinfluenzale può interrompere la catena epidemiologica dell'infezione, ovvero la circolazione del virus. La Guida all'uso dei farmaci, prodotta dal Ministero della Salute, Direzione Generale dei farmaci e dei Dispositivi Medici, sulla base del British National Formulary, 2003, paragrafo 14.4, pg. 517, recita: "Dal momento che i vaccini antinfluenzali non controllano la diffusione della malattia, sono indicati solo nei soggetti ad alto rischio" (in corsivo nell'originale).*

□ Nella stagione 2003-04 la **vaccinazione antinfluenzale assume ulteriore rilievo a causa delle somiglianze**

cliniche, almeno negli stadi iniziali, tra influenza e SARS.

*Se si intende con questa affermazione sottolineare la necessità di raggiungere una copertura vaccinale maggiore nelle categorie dei soggetti a rischio, tale posizione è in linea con quanto raccomandato dal WHO<sup>5</sup>; se, al contrario, l'affermazione tende a supportare l'estensione della vaccinazione all'intera popolazione, inclusi i bambini, allora va considerata come posizione non supportata da evidenze. Infatti:*

**1. la definizione clinica di SARS, almeno all'esordio, è simile a quella di influenza, ma se ne differenzia per il carattere epidemiologico (provenienza o viaggi in zone di epidemia di SARS);**

**2. il problema della diagnosi differenziale fra influenza e SARS è complicata dalla contemporanea presenza della sindrome influenzale, clinicamente indistinguibile da queste ma sicuramente molto più frequente sia dell'influenza che dei casi di SARS in Italia. Quindi la riduzione dei soli casi di influenza nei bambini fra i 6 e i 24 mesi, inciderebbe solo marginalmente sulla miglior definizione della diagnosi differenziale.**

#### 2. DOCUMENTI DI INDIRIZZO ITALIANI

Nella seguente tabella sono riportate le principali linee guida e i documenti di indirizzo italiani e le raccomandazioni in essi contenute, con particolare rilievo alla posizione rispetto alla vaccinazione in età pediatrica ed al tipo di studi a supporto.

##### **Commento critico ai documenti di indirizzo italiani**

I dati cui fa riferimento la circolare del 22 Luglio 2003 del Ministero della Salute si basano sul sistema di sorveglianza epidemiologica e virologica che utilizza medici sentinella (Influnet<sup>®</sup>). La sorveglianza epidemiologica si basa sulle rilevazioni e segnalazioni dei casi di SINDROME INFLUENZALE (non di influenza), a partire dall'inizio della 42a settimana dell'anno, fino all'ultima settimana del mese di aprile dell'anno successivo. Fra i dati e le affermazioni riferite riportiamo quelli che ci sembrano più utili ai fini dell'argomento in esame (*in corsivo* le nostre considerazioni).

□ La fascia di età maggiormente colpita è quella da 0 a 14 anni, in cui è stata osservata un'**incidenza massima di 33,14 casi per 1.000 assistiti nella settimana di picco**.

*Nella settimana di massima incidenza dell'influenza per la stagione 2002-2003 circa un bambino ogni 30 assistiti dai pediatri/medici sentinella ha avuto una **sindrome influenzale**. Il limite di questo dato consiste nella sua puntualità (si riferisce ad una unica settimana); per indirizzare decisioni di salute pubblica sarebbe più utile conoscere l'incidenza cumulativa, cioè quanti bambini hanno avuto episodi di sindrome influenzale durante l'intero periodo influenzale.*

FONTE/ANNO	RACCOMANDAZIONI DELLE LINEE GUIDA/DOCUMENTI	LIVELLI DI EVIDENZA
Ministero della Salute <sup>6</sup>  Circolare del <b>22 Luglio 2003</b>	<p><b>I gruppi a rischio sono:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) soggetti di età pari o superiore a 65 anni</li> <li>2) soggetti in età infantile ed adulta affetti da:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) malattie croniche a carico degli apparati respiratorio (inclusa la malattia asmatica), circolatorio, uropoietico</li> <li>b) malattie degli organi emopoietici</li> <li>c) diabete ed altre malattie dismetaboliche</li> <li>d) sindromi da malassorbimento intestinale</li> <li>e) fibrosi cistica</li> <li>f) malattie congenite o acquisite che comportino carenza di produzione di anticorpi, inclusa l'infezione da HIV</li> <li>g) patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici</li> </ol> </li> <li>3) soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo</li> <li>4) personale di assistenza o contatti familiari di soggetti ad alto rischio</li> <li>5) bambini reumatici soggetti a ripetuti episodi di patologia disreattiva che richiede prolungata somministrazione di acido acetilsalicilico e a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale</li> </ol> <p><i>Incoraggiare la vaccinazione in età pediatrica, visto che:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) la copertura dei soggetti &gt;65 anni è già <b>perseguita</b></li> <li>2) la fascia di età maggiormente colpita da <b>sindrome influenzale</b> è quella compresa fra i 0-14 anni</li> </ol>	<p><i>Raccomandazione basata su opinione di esperti</i></p>
Opuscolo informativo dell'Istituto Superiore di Sanità, Italia <sup>7</sup>  <b>1997</b>	<p><b>I gruppi a rischio sono:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. soggetti anziani (età &gt; 65 aa)</li> <li>2. soggetti, di qualsiasi età, affetti da malattie croniche a carico dell'apparato cardiocircolatorio e respiratorio (bronchitici, enfisematosi, asmatici, ecc.)</li> <li>2) soggetti con malattie metaboliche (es. diabetici, persone affette da malattie renali e di tipo immunologico, ecc)</li> </ol> <p><i>Nessuna indicazione a vaccinare i bambini sani</i></p>	<p><i>Raccomandazione basata su opinione di esperti</i></p>

Tabella II

□ Poiché la copertura immunitaria della popolazione di ultra-sessantacinquenni è già da tempo un obiettivo per il raggiungimento del quale si è operato e si continua ad operare, allo stato attuale e visti i risultati forniti dal sistema di sorveglianza per la stagione 2002-2003, si pone il **problema della valutazione della protezione nella fascia d'età 0-14 anni.**

*La copertura immunitaria (vaccinale) nei soggetti con più di 65 anni è un obiettivo perseguito ma non raggiunto: la media italiana di copertura in questa fascia è, infatti, del 54,7% (dati del Ministero della Salute riferiti alla stagione 2001-2002).*

□ Per ciò che riguarda complessivamente la sorveglianza virologica, al 30 aprile 2003, sono stati raccolti **4.357 campioni, 535 dei quali sono risultati positivi (12,27%).**

*Questo dato, pur non essendo molto informativo visto la mancata descrizione del tipo di test effettuato e della sua sensibilità, indicherebbe comunque che di tutti i casi di sindrome influenzale clinicamente evidenti meno del 13% risulterebbe causato da virus influenzale. I dati non sono disaggregati per età, ma dai dati epidemiologici internazionali (vedi sotto, Monto) risulta che, nella fascia pediatrica, la percentuale di casi di sindrome influenzale dovuti al virus influen-*

*zale è sicuramente inferiore rispetto agli altri gruppi d'età: possiamo ipotizzare che, vaccinando tutti i bambini fra 6 e 24 mesi, risparmieremmo loro meno del 10% degli episodi di sindrome influenzale.*

### 2.1 Altre fonti del "dibattito" italiano nell'ultima stagione influenzale

Nella *Tabella III* riportiamo altri elementi che hanno contribuito ad arricchire il dibattito italiano e che abbiamo selezionato per la loro rappresentatività e diffusione.

### 2.2 Studi citati a favore della vaccinazione antinfluenzale di massa in età pediatrica

Nelle *Tablelle IV e V* sono riassunti i due principali studi primari citati dalle fonti che assumono posizioni possibiliste o nettamente a favore della vaccinazione antinfluenzale di massa in età pediatrica<sup>17,18</sup>. Si è deciso di commentarli separatamente dagli altri articoli primari riportati nella sezione 3, perché i problemi metodologici dei due studi ne limitano sia la validità interna che la generalizzabilità rendendo le conclusioni degli autori non utilizzabili nelle conclusioni di questo documento.

FONTE/ANNO	RACCOMANDAZIONI DELLE LINEE GUIDA/DOCUMENTI	LIVELLI DI EVIDENZA
Piano Nazionale Linee Guida (PNLG) per l'Istituto Superiore di Sanità, Italia <sup>9</sup>  2003	<b>Messaggi chiave:</b> 1) la vaccinazione antinfluenzale non riduce il rischio di SARS 2) la vaccinazione antinfluenzale nei bambini non riduce il rischio di diffondere l'influenza agli anziani <sup>17</sup>  Nessuna indicazione a vaccinare i bambini sani	Raccomandazione basata su evidenze citate ma non riportate
Epicerchio, forum di discussione, Italia <sup>10</sup>  2002	<b>Non indicare la vaccinazione di massa in età pediatrica</b> <sup>11-13</sup>  Nessuna indicazione a vaccinare i bambini sani	Raccomandazione basata su studi osservazionali e sperimentali
	<b>Favorire la vaccinazione di massa in età pediatrica</b> <sup>14-16</sup>  Vaccinare i bambini fra 6-24 mesi	Raccomandazione basata su due studi osservazionali con rilevanti problemi metodologici <sup>17-18</sup> (vedi sotto)

Tabella III

FONTE (AUTORE E TIPO DI STUDIO)	POPOLAZIONE E SETTING	OBIETTIVI E INTERVENTO	INDICATORI DI RILIEVO	RISULTATI
Reichert <sup>17</sup>  Studio osservazionale  2001	Bambini in età scolare e popolazione adulta  Giappone	Studiare l'eccesso di mortalità per polmonite e influenza nella popolazione Giapponese durante il periodo influenzale e studiare la relazione con differenti politiche vaccinale (vaccinazione antinfluenzale obbligatoria nei bambini in età scolare sì/no) Comparare l'eccesso di mortalità a quella degli USA	Eccesso di mortalità specifica <b>In Giappone:</b> Pre vaccinazione obbligatoria Durante vaccinazione obbligatoria Post vaccinazione obbligatoria  <b>In USA:</b> Pre diffusione vaccinazione Durante diffusione vaccinazione	          10/100.000 5/100.000 10/100.000    7/100.000 6-7/100.000

Tabella IV

FONTE (AUTORE E TIPO DI STUDIO)	POPOLAZIONE E SETTING	OBIETTIVI E INTERVENTO	INDICATORI DI RILIEVO	RISULTATI		
				<6 mesi	6<12 mesi	1<3 anni
Neuzil <sup>18</sup>  Studio osservazionale (coorte retrospettiva)  2000	Bambini sani di età inferiore ai 15 anni, assistiti tramite il programma Tennessee Medicaid  USA	Studiare: - eccesso di ricoveri per malattie acute cardiopolmonari - eccesso di visite ambulatoriali - eccesso di cicli di antibiotici fra i bambini della coorte nel periodo influenzale rispetto al periodo non influenzale  Dati ottenuti tramite i registri di Medicaid e l'anagrafe (per nascita e morte)	Eccesso di ricoveri attribuibili ad influenza  Eccesso di visite ambulatoriali attribuibili ad influenza  Eccesso di cicli di antibiotici attribuibili ad influenza	467/10.000  10/100  3/100	263/10.000  15/100  9/100	77/10.000  11/100  7/100

Tabella V

## Commento critico alla Tabella IV

1. Lo studio non ha alcun gruppo di controllo e riporta dati riferiti a circa 50 anni di osservazione (periodo dal 1949 al 1998), quindi, come ammettono gli stessi autori, l'oscillazione in mortalità può essere spiegata da altri fattori, in particolare dal miglioramento delle condizioni di vita generali.

2. Ammesso che la riduzione in mortalità sia diretta conseguenza esclusiva della vaccinazione di massa in età pediatrica, lo stesso risultato potrebbe essere raggiunto vaccinando gli anziani e i soggetti ad alto rischio, che in questo caso, invece, non erano stati vaccinati.  
Sarebbe quindi eventualmente opportuno procedere con una valutazione di costi/beneficio fra le due politiche vaccinali e

decidere quale sia più vantaggiosa e fattibile.

**3.** Ammesso che questa politica di vaccinazione in età pediatrica si rilevasse la più vantaggiosa per la popolazione Giapponese, si pone un problema di validità esterna dello studio: possono essere esportati i risultati in situazioni come quella italiana in cui non esiste praticamente più la convivenza in famiglie numerose con nonni e nipoti a stretto contatto?

**4.** Fra gli autori dell'articolo c'è un ricercatore di una ditta produttrice di vaccini (Aventis Pasteur): questo pone un problema di conflitto di interessi.

### Commento critico alla Tabella V

**1.** L'autore non distingue fra influenza e sindrome influenzale. Sappiamo come, soprattutto nelle fasce di età più basse, ci sia un alto numero di episodi virali ad interessamento polmonare causati da virus differenti da quelli influenzali (vedi sotto, Monto). In particolare per la quota di ricoveri assumo-no importanza le infezioni da virus respiratorio sinciziale.

**2.** Si riferisce che il numero di ricoveri per "influenza" nei bambini è simile a quella degli adulti ad alto rischio di influenza, ma non ci sono cenni rispetto all'appropriatezza dei ricoveri, che, così come per il ricorso agli antibiotici, può semplicemente essere dettata da una cattiva gestione o dalla mancanza di chiari e ragionevoli protocolli di diagnosi e cura.

**3.** Anche se i dati e le conclusioni dello studio fossero attendibili, a tutto questo non conseguirebbe automaticamente che vaccinando tutti i bambini fra i 6-24 mesi si ridurrebbero i casi di ricovero o di visite ambulatoriali o uso di farmaci per influenza o di sindrome influenzale. Gli studi sull'efficacia della vaccinazione in età pediatrica, peraltro ancora largamente poco studiata, riportano, infatti, un'efficacia reale (effectiveness) bassa (vedi studi riportati sotto) e sono inoltre condotti su bambini d'età diversa da quella in cui si vorrebbe introdurre la vaccinazione.

### 3. ANALISI CRITICA DELLE EVIDENZE DISPONIBILI

Di seguito sono riportati, sotto forma di domanda, risposta, tabella e commento, gli ulteriori studi reperiti. Nelle tabelle vengono presentate le fonti e la descrizione dello studio e dei risultati.

#### Domanda I Quale è l'epidemiologia/carico di malattia legato all'influenza nei bambini?

**Risposta:** i bambini si ammalano spesso (6 episodi/anno) durante l'inverno di infezioni respiratorie virali (IRV); di questi episodi il 9% è ascrivibile all'influenza e quindi potenzialmente prevenibile con la vaccinazione (Tabella VI).

**Commento critico:** il dato epidemiologico sopra riportato indica che, se anche fossimo in grado di evitare ai bambini almeno un episodio di influenza con la vaccinazione (ma ricordiamo che l'efficienza della vaccinazione è compresa fra il 30 e il 60% dopo due dosi, vedi Olshaker), ancora dovremmo far fronte ad almeno altri 5 episodi di IVR/bambino.

Il virus dell'influenza (quello su cui agisce il vaccino) è isolato solo nel 9% (anche se i dati non sono disaggregati per età) di malattie respiratorie clinicamente evidenti (quelle che ai genitori interessa evitare ai bambini).

Il Rhinovirus (contro cui la vaccinazione antinfluenzale non è efficace) risulta responsabile di più del 50% degli episodi di IVR clinicamente evidenti.

#### Domanda II Quale è l'efficacia reale del vaccino antinfluenzale in età pediatrica?

**Risposta:** l'efficacia della vaccinazione in età pediatrica è bassa (30-60%) (Tabella VII).

FONTE (AUTORE E TIPO DI STUDIO)	POPOLAZIONE E SETTING	OBIETTIVI E INTERVENTO	INDICATORI DI RILIEVO	RISULTATI																														
Monto <sup>19</sup> Studio osservazionale 2002	Comunità americane prese a campione Tutte le età incluse USA	Delineare l'epidemiologia delle infezioni respiratorie virali (IRV) nella comunità	N° di episodi di IVR <2 anni 3-9 anni ≥60 anni  Agenti isolati	6 episodi/anno 4 episodi/anno 1 episodio/anno  <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Nella popolazione generale</th> <th>In corso di malattia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rhinovirus</td> <td>35%</td> <td>34%</td> </tr> <tr> <td>Influenza</td> <td>30%</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>Parainfluenza</td> <td>12%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>VRS</td> <td>11%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Adenovirus</td> <td>8%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Altri</td> <td>4%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Coronavirus</td> <td>-</td> <td>14%</td> </tr> <tr> <td>Batteri</td> <td>-</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td>Sconosciuti</td> <td>-</td> <td>23%</td> </tr> </tbody> </table>	Nella popolazione generale		In corso di malattia	Rhinovirus	35%	34%	Influenza	30%	9%	Parainfluenza	12%	4%	VRS	11%	4%	Adenovirus	8%	2%	Altri	4%	2%	Coronavirus	-	14%	Batteri	-	8%	Sconosciuti	-	23%
Nella popolazione generale		In corso di malattia																																
Rhinovirus	35%	34%																																
Influenza	30%	9%																																
Parainfluenza	12%	4%																																
VRS	11%	4%																																
Adenovirus	8%	2%																																
Altri	4%	2%																																
Coronavirus	-	14%																																
Batteri	-	8%																																
Sconosciuti	-	23%																																

Tabella VI

<b>FONTE (AUTORE E TIPO DI STUDIO)</b>	<b>POPOLAZIONE E SETTING</b>	<b>OBIETTIVI E INTERVENTO</b>	<b>INDICATORI DI RILIEVO</b>	<b>RISULTATI</b>
Olshaker <sup>20</sup> Studio osservazionale 2003	Dipartimento di pronto soccorso  USA	Revisione della letteratura sull'influenza e sulla sua gestione in un dipartimento di emergenza	Validità del test rapido  <b>Efficacia del vaccino</b>  Effetti collaterali del vaccino  <b>Copertura vaccinale</b>	Sensibilità del 54% specificità 97% Sensibilità del 98% specificità 77%  70-100% negli anziani <b>30-60% nei bambini</b>  Frequente febbre nei bambini  <b>70% negli anziani</b> <b>&lt;50% negli altri gruppi a rischio</b>

Tabella VII

<b>FONTE (AUTORE E TIPO DI STUDIO)</b>	<b>POPOLAZIONE E SETTING</b>	<b>OBIETTIVI E INTERVENTO</b>	<b>INDICATORI DI RILIEVO</b>	<b>INDICATORI DI RILIEVO</b>
Cates Cochrane <sup>21</sup> Revisione sistematica di studi clinici randomizzati 2003	9 trials (4 di buona qualità)  Bambini sopra i due anni e adulti con asma, soggetti con malattia polmonare cronica ostruttiva esclusi  Europa, Giappone, USA	Calcolare l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale nei bambini e adulti con asma nel ridurre le crisi asmatiche  Vaccino ucciso intramuscolare; in 3 studi vaccino vivo intranasale	↓PEF>20%  ↓PEF>30%  ↑uso broncodilatatori  ricovero ospedaliero	<b>Vaccinati vs non vaccinati</b>  NNH 33 (17-333) 2 studi, 522 pazienti  NNH 33 (19-103) 2 studi, 522 pazienti  NS 1 studio, 464 pazienti  NS 1 studio, 512 pazienti

**PEF:** picco di espirazione forzata; **NNH** (number needed to harm): numero di pazienti da sottoporre all'intervento sotto studio per avere un effetto avverso in più; **NS:** differenza non significativa

Tabella VIII

**Commento critico:** la sensibilità e specificità del test rapido per identificare le IVR da virus influenzali sono variabili in diversi studi a seconda del periodo di epidemia utilizzati, della popolazione e di altri fattori esterni. L'efficacia reale del vaccino è, comunque, bassa in età pediatrica. Fra gli altri risultati dello studio è importante evidenziare che:

□ il vaccino provoca più frequenti reazioni collaterali in età pediatrica, con caratteristiche simili a quelle che i genitori vorrebbero evitare vaccinando il bambino (febbre, corizza, rinorrea, oltre al dolore, gonfiore e arrossamento nel sito di inoculo)

□ la copertura vaccinale dei pazienti a rischio, cioè quelli che effettivamente si gioverebbero della vaccinazione, è comunque inferiore al 50%.

**Domanda III** Quale è l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti asmatici (bambini e adulti)?

**Risposta:** non ci sono evidenze forti per sostenere o rifiutare la vaccinazione antinfluenzale nei pazienti asmatici (sia adulti che bambini) (Tabella VIII).

**Commento critico:** non ci sono evidenze sufficienti a supportare o rifiutare l'indicazione di vaccinare contro l'influenza per i pazienti con asma. Questo può ovviamente dipendere dalla scarsa potenza degli studi identificati oltre che da una reale mancanza di effetto.

L'aspetto interessante della revisione è che nel gruppo vaccinati si registrano più frequentemente riduzioni nel PEF (picco di espirazione forzata); analizzando i sottogruppi sembra che le più frequenti crisi d'asma nei gruppi dei vaccinati si registrino maggiormente fra i soggetti vaccinati per la prima volta (risultato a supporto della scarsa efficacia vaccinale dopo la prima somministrazione del vaccino sia nei bambini che negli adulti).

**Domanda IV** Quale è l'efficacia laboratoristica e di popolazione della vaccinazione antinfluenzale negli adulti?

**Risposta:** la vaccinazione è efficace negli adulti, ma l'efficacia reale di popolazione (effectiveness) è comunque più bassa di quella teorica (Tabella IX).

FONTI (AUTORE E TIPO DI STUDIO)	POPOLAZIONE E SETTING	OBIETTIVO E INTERVENTO	INDICATORI DI RILIEVO	RISULTATI
Demicheli Cochrane <sup>22</sup>  Revisione sistematica di studi clinici randomizzati  2003	20 trial  Più di 52.000 adulti (14-60 aa) sani  USA, UK, Australia, Sud Africa, Alaska, Canada, Russia	Valutare efficacia, efficienza, e frequenza degli effetti collaterali della vaccinazione antinfluenzale in adulti sani	Efficacia (↓ casi con diagnosi sierologica)  Efficacia reale (↓ casi clinici di influenza)  ↓ gg. di lavoro perso/episodio di influenza  Complicanze  Ricoveri in ospedale	<b>Vaccinati vs Non vaccinati</b>  NNT 16 (12-25) 8 studi, 2131 pazienti  NNT 45 (33-74) 20 studi, 30429 pazienti  -0,3 gg. (-0,2/-0,4) 3 studi, 2671 pazienti  NS 3 studi, 22840 pazienti  NS 2 studi, 2953 pazienti

\*NNT number needed to treat: numero di pazienti da sottoporre al nuovo intervento per avere un beneficio in più.

Tabella IX

**Commento critico:** c'è una marcata differenza fra efficacia teorica (laboratoristica) e efficacia reale ("effectiveness") con impatto sui casi clinici) della vaccinazione antinfluenzale negli adulti sani. In pratica bisogna vaccinare 45 pazienti (intervallo fra 33 e 74) per avere un caso clinico di influenza in meno. Sugli indicatori di impatto maggiori (ricoveri in ospedale e numero di complicanze) gli studi analizzati non sono in grado di evidenziare differenze fra vaccinati e non vaccinati.

## CONCLUSIONI

I dati a disposizione riguardo l'efficacia laboratoristica, di popolazione e gli effetti collaterali della vaccinazione antinfluenzale nella popolazione pediatrica, in particolare nella fascia di età fra i 6 ed i 24 mesi (quella in cui si propone la vaccinazione) sono limitati.

Gli effetti collaterali derivanti dalla vaccinazione, che andrebbe eseguita con due dosi ripetute a distanza di un mese nei bambini, mimano la sindrome simil-influenzale, riducendo quindi i benefici attesi dalla vaccinazione.

Il decorso naturale dell'influenza nei bambini non appartenenti ai gruppi a rischio, per quanto difficile da studiare e differenziare da altri episodi simil-influenzali, è, comunque, benigno e autolimitante<sup>23</sup>: gli episodi di IVR che hanno necessitato di ricovero sembrano, infatti, ascrivibili al virus Respiratorio Sinciziale e non all'Influenza virus.

I dati attualmente disponibili non supportano la tesi che vaccinando i bambini sani si riduca la circolazione del virus influenzale e si possa quindi innescare il benefico "effetto gregge" (herd immunity, ovvero la possibilità che soggetti suscettibili all'infezione non la contraggano per una sorta di effetto protettivo derivante dalla vaccinazione di fasce selezionate di popolazione). I pazienti ad alto rischio e gli anziani non vaccinati non avrebbero quindi alcun beneficio dalla

## MESSAGGI CHIAVE

### Cosa si sa già sull'argomento

❑ La vaccinazione antinfluenzale è indicata in quanto efficace e conveniente (con rapporto costo/benefici e benefici/effetti collaterali favorevole) in specifici gruppi a rischio, fra i quali non sono compresi i bambini sani.

❑ Pur in presenza di una massiccia campagna di informazione sui benefici della vaccinazione antinfluenzale nei gruppi a rischio, in Italia la copertura vaccinale degli anziani è ancora molto lontana dagli obiettivi del Ministero della Salute (meno del 55%).

❑ Non c'è alcun legame fra la vaccinazione antinfluenzale e il ridotto rischio di contrarre e sviluppare la SARS.

❑ Solitamente l'influenza ha un decorso benigno nei bambini senza patologie di fondo.

### Cosa questo articolo aggiunge

❑ Gli studi citati dai sostenitori della vaccinazione antinfluenzale universale in età pediatrica sono pochi, presentano evidenti errori metodologici, e, almeno in un caso, sono inficiati dal conflitto di interesse di uno degli autori; in sintesi i risultati degli studi disponibili sono poco attendibili.

❑ I bambini con meno di 2 anni, come ben sanno i pediatri e i genitori, si ammalano frequentemente (circa 6 episodi in media) durante l'inverno di virus respiratori di cui l'influenza rappresenta solo il 9%.

❑ L'efficacia della vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica sembra essere bassa (30-60%).

❑ Gli effetti collaterali della vaccinazione antinfluenzale (febbre, corizza, rinorrea, dolore nel sito di inoculo) sembrano più frequenti in età pediatrica.

❑ Evidenze sull'impatto, efficacia, effetti collaterali, rapporto costi/benefici della vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica sono limitate.



vaccinazione antinfluenzale dei bambini fra i 6 e i 24 mesi.

Le evidenze attualmente disponibili riguardano l'adulto e i gruppi a rischio (gruppi con elevato rischio di morte per complicanze post-influenzali) e non sono quindi immediatamente trasferibili al bambino sano (gruppo con rischio di complicanze e mortalità post influenzale bassa).

Prima di introdurre un intervento preventivo di salute pubblica, che coinvolgerebbe un'ampia fascia di popolazione sana, è necessario disporre di studi ad hoc in grado di quantificare i benefici e i rischi legati all'introduzione della vaccinazione di massa in contesti simili all'Italia. Sorprende da questo punto di vista come, a fronte della fattibilità di tale studio, si discuta molto e male dei pochi dati disponibili anziché ragionare su come realizzare la ricerca che fornirebbe le evidenze che mancano. Questo è ancora più urgente considerando la relativa benignità della patologia considerata e, di contro, il rischio di introdurre effetti non desiderati su una popolazione così ampia.

### Referenze

1. <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2002/wer7728pdf>
2. [http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/flu\\_vachtm](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/flu_vachtm)
3. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/6/e80>
4. [http://www.eswi.org/Guidelines\\_for\\_Influenza\\_Vaccination\\_in\\_Scandinavia\\_cfm](http://www.eswi.org/Guidelines_for_Influenza_Vaccination_in_Scandinavia_cfm)
5. [http://www.who.int/csr/don/2003\\_07\\_03/en/](http://www.who.int/csr/don/2003_07_03/en/)
6. [http://www.ministerosalute.it/imgs/C\\_17\\_normativa\\_412\\_allegato.doc](http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_412_allegato.doc)

7. <http://www.iss.it/pubblicazioni/opuscoli/influenza>
8. <http://www.flu.iss.it/files/Prot03.PDF>
9. <http://www.pnlg.it/news/news0018.php>
10. <http://www.epicentro.iss.it/focus/influenza/discussione/>
11. <http://www.epicentro.iss.it/focus/influenza/discussione/Fateh.htm>
12. <http://www.epicentro.iss.it/focus/influenza/discussione/grandori.htm>
13. <http://www.epicentro.iss.it/focus/influenza/infl-gallo.htm>
14. <http://www.epicentro.iss.it/focus/influenza/discussione/barto.htm>
15. <http://www.epicentro.iss.it/focus/influenza/discussione/tozzi.htm>
16. <http://www.epicentro.iss.it/focus/influenza/discussione/arigliano.htm>
17. Reichert TA, et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza, *NEJM* 2001;344(12):889-96.
18. Neuzil KM, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *NEJM* 2000;342:225-231.
19. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;112 Suppl 6A:4S-12S.
20. Olshaker JS. Influenza. *Emerg Med Clin North Am*. 2003;21(2):353-61.
21. Cates CJ et al. Vaccines for preventing influenza in people with asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
22. Demicheli V et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
23. Hoepfich PD. Et al. *Infectious Diseases: a treatise of infectious processes*. 5th edition. JB Lipincott company edition. Sect. V, chapter 34, pg. 391. English version.

ACP - Associazione Culturale Pediatri Puglia e Basilicata, Campania, Molise,  
dei Due Mari, dello Stretto e del Salento

## GLI ARGONAUTI

Matera 14-16 maggio

Auditorium del Conservatorio, Piazza Sedile



### Venerdì 14 maggio

#### Mattino

IL PATTO TRA LE GENERAZIONI A. Perna, Università di Messina  
I DIFETTI DI CRESCITA F. DeLuca, Messina  
SCENARI CLINICI Specializzandi dell'Università di Messina  
DIECI DOMANDE DI NEUROPEDIATRIA L. Pavone, Catania

#### Pomeriggio

PROBLEMI CORRENTI DI ORTOPEDIA PEDIATRICA  
G. Maranzana, Trieste  
I TRAPIANTI IN ETÀ PEDIATRICA B. Gridelli, Palermo  
SCENARI CLINICI Specializzandi dell'Università di Messina  
LA STIPSI G. Magazzù, Messina

### Sabato 15 maggio

#### Mattino

DIECI DOMANDE AL GENETISTA G. Corsello, Palermo  
SCENARI CLINICI Specializzandi dell'Università di Messina  
TRENT'ANNI DELL'ASSOCIAZIONE CULTURALE PEDIATRI  
N. D'Andrea, Matera  
LA PEDIATRIA DI GRUPPO A. Brienza, Cantù  
"DOTTORE, VORREI FARE TUTTI GLI ESAMI" PA. Macchia, Pisa

#### Pomeriggio

Gruppi di lavoro  
GLI ESAMI DI LABORATORIO PA. Macchia, Pisa  
LA PEDIATRIA DI GRUPPO A. Brienza, Cantù  
ENDOCRINOLOGIA F. DeLuca, Messina  
ALLATTAMENTO AL SENO S. Conti Nibali, Messina; P. Rana, Bisceglie  
GASTROENTEROLOGIA G. Magazzù, Messina  
IL NEONATO DIMESSO S. Mastropasqua, Bari; N. Laforgia, Bari

### Domenica 16 maggio

IL BAMBINO CHE NON DORME AM. Moschetti, Palagiano (Taranto)  
PROGETTO DI RICERCA SULL'ALLATTAMENTO AL SENO  
S. Conti Nibali, Messina  
SCENARIO CLINICO Specializzandi dell'Università di Messina  
L'ETICA DELL'ERRORE F. Panizon, Trieste