

Vaccinare i neonati contro l'influenza stagionale?

MAURIZIO BONATI

Laboratorio per la Salute Materno-Infantile, Dipartimento di Salute Pubblica, Istituto "Mario Negri", Milano

L'onda del vaccino per tutti, dei vaccini per ogni problema e per ogni età, sta per arrivare. D'altronde, nel mondo, c'è bisogno di occupazione, di lavoro, di crescita. Cresciamo, dunque. E naufragar ci è dolce in questo mare.

La notizia, pubblicata sulle pagine di un quotidiano nazionale¹, del possibile inizio di una sperimentazione clinica per valutare l'efficacia immunogena di un vaccino antinfluenzale somministrato a neonati, anche pretermine, ha suscitato perplessità e in alcuni anche sconcerto. Perplessità di forma nell'annunciare la sperimentazione sulle pagine di un quotidiano ancor prima che il Comitato Etico dell'IRCCS sede della sperimentazione si fosse pronunciato; perplessità di sostanza circa il razionale e le priorità della sperimentazione; sconcerto per la metodologia del protocollo di ricerca.

È utile premettere che, a seguito delle contrarietà suscitate dall'annuncio pubblico, il protocollo è stato ritirato dalla valutazione e dalla discussione del Comitato Etico e quindi, per ora, la sperimentazione clinica non verrà effettuata. Ma il *casus* può essere un'utile occasione/pretesto per riflettere sulla "sostanza" di vaccinare i neonati contro l'influenza stagionale.

VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE AI BAMBINI?

Sebbene i risultati delle metanalisi documentino la scarsa efficacia e il limitato beneficio (*effectiveness*) della vaccinazione antinfluenzale sia negli anziani^{2,3} che nei bambini⁴ (e i risultati sono stati recentemente confermati)⁵ l'americano *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) raccomanda la vaccinazione con vaccino trivalente inattivato (TIV) per tutti a par-

SEASONAL INFLUENZA IMMUNIZATION IN INFANTS YOUNGER THAN 6 MONTHS, TOO? (Medico e Bambino 2012;31:46-48)

Key words

Influenza vaccines, Vaccination, Newborn, Infant, Efficacy

Summary

Vaccination against seasonal influenza is recognized worldwide as the main strategy for prevention and control. However, efficacy and effectiveness of influenza vaccines, both in people aged ≥ 65 years and in children, are lower than believed. Pediatricians, parents, and caregivers of infants and children in particular, are doubtful as to whether to recommend or accept influenza immunization of children or not. The majority of countries continues to apply World Health Organization recommendations that suggest vaccinating only children older than 6 months of age with certain coexisting conditions (chronic heart or lung diseases, metabolic or renal disease, chronic neurological conditions, or immunodeficiencies) through strategies that involve an active promotion of the vaccine. Currently, this vaccination is not recommended in any country for healthy, preterm, or low birth weight infants, even if they have chronic diseases that are contemplated by immunization strategies for infants ≥ 6 months. Based on scant evidence of efficacy and the wide methodological differences between the only three available studies, any attempt to suggest immunizing infants < 6 months of age against seasonal influenza would be arbitrary and unethical. Therefore, this population can be protected by limiting their exposure to influenza through both educational interventions targeting health care workers, family members, caregivers, and all individuals who reside with newborns, in particular ill ones, and "cocoon" immunization strategies immunizing all individuals who come into contact with infants.

tire dai 6 mesi di età o con vaccino vivo attenuato (LAIV) per la popolazione 2-49 anni, escluse le donne in gravidanza⁶. Raccomandazioni condivise da poche nazioni (Austria, Canada, Estonia), mentre la maggioranza dei Paesi continua a recepire e applicare le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità: vaccinare i bambini maggiori di 6 mesi di età affetti da malattie croniche cardiache o epatiche, malattie polmonari, metaboliche o renali, condizioni neurologiche, immunodeficienze⁷. La conseguenza di raccomandazioni contrastanti da parte di autorevoli organi

istituzionali genera dubbi e indecisioni sia nei pediatri (per informare e raccomandare) che nei genitori (per comprendere e accettare)⁸.

Per quanto concerne l'Italia il Ministero della Salute ribadisce la necessità dell'attuazione delle norme igieniche basilari (lavaggio delle mani, igiene respiratoria ecc.) e raccomanda (offerta attiva) la vaccinazione antinfluenzale per tutti i soggetti di età superiore ai 6 mesi affetti da gravi malattie, per la maggior parte croniche⁹. Quindi, non l'indicazione per una vaccinazione universale, ma la scelta di indirizzare le priorità a garantire un

adeguato livello di copertura per quell'ampia popolazione a rischio ancora troppo poco vaccinata¹⁰.

Questo è il contesto della Salute Pubblica le cui decisioni sono il risultato dei pareri prevalenti in sede decisionale nazionale e che spesso differiscono a livello regionale. Le decisioni dovrebbero essere basate (e aggiornate) sulle evidenze disponibili che nel settore sono molto frammentarie (studi che differiscono per: età della popolazione, vaccino utilizzato, dosaggio, stagionalità, anno di conduzione dello studio, *end point*, *outcome*, dimensioni della popolazione del campione, *setting* ...) e non sempre appropriate e contestualizzate (ad esempio, contemplando l'epidemiologia nazionale e locale delle infezioni influenzali, l'*outcome* su base virologica, le valutazioni di costo-efficacia).

Già a partire dai tassi di incidenza dell'influenza nella popolazione pediatrica i dati disponibili sono scarsi e vari. Una metanalisi ha stimato nel 5,6% (IC 95% 2,8-10,6) l'incidenza dell'influenza per i bambini < 5 anni di età che vivono nei Paesi con ampie risorse e nel 15% (IC 95% 9,8-22,9) per i bambini che vivono nei Paesi con scarse risorse¹¹.

Con tutte le limitazioni elencate il tasso di ospedalizzazione per influenza (accertata con test virologico) è stimato attorno allo 0,8 per 1000 bambini, mentre la richiesta di visite pediatriche interessa il 10% dei bambini, in particolare quelli con un'età inferiore ai 2 anni. Queste stime sono simili sia negli USA¹² che in Italia¹³ dove i sistemi sanitari sono diversi, con le conseguenti differenti valutazioni, indicazioni e provvedimenti di politica sanitaria e salute pubblica.

Nel frattempo la ricerca in questo settore (quasi esclusivamente "ricerca dipendente") è orientata a individuare vaccini antinfluenzali maggiormente efficaci nei bambini. Infatti, i vaccini TIV hanno dimostrato un'efficacia del 59% nei bambini oltre i 2 anni di età⁴, mentre quelli LAIV intranasali hanno un'efficacia maggiore (69,2-95,6%), ma solo nei bambini di 2-7 anni, e non devono essere utilizzati per i più piccoli per l'aumentato ri-

schio di ospedalizzazione associato all'uso di questo vaccino¹⁴. È quindi la popolazione dai 6 ai 72 mesi di vita quella attualmente target di sperimentazione, ad esempio con vaccini TIV adiuvati, come è il caso di un recente studio finlandese¹⁵.

In tale contesto di ampia variabilità delle evidenze disponibili sia per quanto concerne l'efficacia dei vaccini che il profilo epidemiologico dell'influenza e delle sue sequele sulla popolazione pediatrica a livello delle singole nazioni (variabilità riconducibile anche a limitazioni metodologiche degli studi sinora effettuati), non dovrebbe sorprendere la perplessità e la contrarietà di molti operatori a raccomandare la vaccinazione antinfluenzale universale in età pediatrica.

MA PRIMA DEI 6 MESI DI VITA IL NEONATO DOVREBBE ESSERE VACCINATO CONTRO L'INFLUENZA STAGIONALE?

A tutt'oggi in nessun Paese è raccomandato o consigliato vaccinare contro l'influenza i neonati e i lattanti nei primi mesi di vita, anche se presentano fattori di rischio che ne raccomandano la vaccinazione successivamente, siano nati sani, pretermine o di basso peso.

La scarsa risposta immunologica (sieroconversione) nelle prime settimane di vita e la presenza di anticorpi materni regolano tutti i calendari vaccinali che prevedono l'inizio delle sedute vaccinali a partire dai 2 mesi di vita, anche per i nati pretermine o di basso peso^{16,17}. La sola eccezione è rappresentata dalla vaccinazione anti-epatite B per i neonati a rischio, in particolare tutti i nati da madre HBsAg positiva.

Sebbene nei primi 6 mesi di vita i rischi di ospedalizzazione, mortalità, e gravità da infezione influenzale siano maggiori¹², in particolare per i nati da madre sieronegativa¹⁸, a tutt'oggi sono stati condotti solo tre studi con bambini di età inferiore a 6 mesi^{19,21}. Nel primo studio 62 bambini di 3-5 mesi di vita affetti da broncodisplasia o malattia cardiaca congenita sono stati vacci-

nati con due dosi di quattro diversi vaccini TIV¹⁹; nel secondo studio sono stati utilizzati due vaccini TIV per 42 bambini sani di 2-5 mesi di vita²⁰; nel terzo studio 126 bambini sani di 2-3 mesi di vita sono stati vaccinati con due dosi di uno stesso vaccino TIV: 62 per via intramuscolare, 62 intradermica²¹. I risultati dei primi due studi dimostrano la sieroconversione nello 0-55% dei casi a seconda del sierotipo virale considerato e con una risposta (seppur scarsa) direttamente proporzionale all'età dei bambini. Il terzo studio è risultato inconcludente nel perseguire gli obiettivi preposti, poiché la quasi totalità dei bambini arruolati aveva già titoli anticorpali di origine materna. Le scarse evidenze disponibili, condizionate anche dalle variabilità metodologiche dei tre studi, limitano qualsiasi considerazione circa la vaccinazione antinfluenzale nei bambini di età inferiore ai 6 mesi.

Il tasso elevato di bambini con alti titoli anticorpali di origine materna conferma invece i risultati di efficacia anche per il bambino (riduzione dei casi di influenza nel 63% dei neonati nei primi 6 mesi di vita) nel vaccinare le madri prima del parto²². Già nel 2005 l'OMS aveva raccomandato la vaccinazione antinfluenzale per tutte le donne gravide durante la stagione critica per l'infezione²³, ma a tutt'oggi la raccomandazione è largamente disattesa. Anche il ruolo positivo dell'allattamento al seno esclusivo come elemento preventivo diretto²⁴ o complementare²⁵ delle malattie infettive nei primi mesi di vita andrebbe contemplato (almeno come suggerimento sino a che non saranno disponibili adeguate evidenze per raccomandarlo) quale elemento nella potenziale prevenzione dell'influenza nel neonato.

Nel frattempo i neonati possono essere anche protetti limitando l'esposizione al virus influenzale con iniziative educazionali (incluso il lavaggio delle mani)^{7,26} dirette agli operatori sanitari, ai genitori, ai conviventi e a tutti coloro a contatto con i neonati, in particolare quelli ammalati²⁶. Una ulteriore raccomandazione che andrebbe implementata e sostenuta, ed estesa a tutti i genitori e conviventi dei neonati

MESSAGGI CHIAVE

- La sperimentazione con vaccini antinfluenzali, con vaccini polivalenti inattivati nel neonato (con risultati mediocri), ovvero nella madre negli ultimi giorni di gravidanza (con risultati discreti), è già in atto, pur in assenza di ogni raccomandazione ufficiale sulla sua efficacia nei riguardi della salute.
- Ci si potrebbe domandare fino a che punto queste sperimentazioni possano essere considerate "etiche".
- Non c'è invece bisogno di domandarci dove ci porteranno.

pretermine, di basso peso o con gravi malattie, è la *Cocoon Immunization Strategy*: vaccinare tutti coloro che vengono in contatto con il neonato patologico in ospedale o a casa; una strategia efficace e documentata²⁷.

Conflitto di interesse: nessuno

Indirizzo per corrispondenza:

Maurizio Bonati

e-mail: mother_child@marionegri.it

Bibliografia

1. Vaccinazioni ai neonati. Scontro sull'antinfluenzale. Ravizza S, Corriere della Sera (Milano) del 10 ottobre 2011, pag. 5.
 2. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2:CD004876.

3. Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002;20:1831-36.
 4. Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD004879.
 5. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011 Oct 25. [Epub ahead of print]
 6. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6033a3.htm>.
 7. World Health Organization. Influenza (Seasonal). Fact sheet N°211. April 2009. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
 8. Flood EM, Rousculp MD, Ryan KJ, et al. Parents' decision-making regarding vaccinating their children against influenza: A web-based survey. *Clin Ther*. 2010;32:1448-67.
 9. <http://www.salute.gov.it/influenza/paginaInternaMenuInfluenza.jsp?id=686&lingua=italiano&menu=vaccinazione>.
 10. http://www.arsliguria.it/images/stories/docs/pdf/protocollo_studio.pdf.
 11. Nair H, Brooks WA, Katz M, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011; 378:1917-30.
 12. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al., for the New Vaccine Surveillance Network. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006;355:31-40.
 13. Esposito S, Cantarutti L, Molteni CG, et al. Clinical manifestations and socio-economic impact of influenza among healthy children in the community. *J Infect* 2011;62:379-87.
 14. Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine* 2009;27:1101-10.
 15. Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, et al. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. *N Engl J Med* 2011; 365:1406-16.

16. Saari TN; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):193-8.
 17. Gaudelus J, Lefèvre-Akrich S, Roume-goux C, et al. Vaccination du prématuré. *Arch Pédiatr* 2007;14:S24-S30.
 18. Bhat N, Wrigth JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005;353:2559-67.
 19. Groothuis JR, Levin MJ, Rabalais GP, Meiklejohn G, Lauer BA. Immunization of high-risk infants younger than 18 months of age with split-product influenza vaccine. *Pediatrics* 1991;87(6):823-8.
 20. Halasa NB, Gerber MA, Chen Q, Wright PF, Edwards KM. Safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in infants. *J Infect Dis* 2008;197:1448-54.
 21. Chiu SS, Chan KH, Tu W, Lau YL, Peiris JS. Immunogenicity and safety of intradermal versus intramuscular route of influenza immunization in infants less than 6 months of age: a randomized controlled trial. *Vaccine* 2009;27:4834-9.
 22. Blanchard-Rohner G, Siegrist CA. Vaccination during pregnancy to protect infants against influenza: Why and why not? *Vaccine* 2011;29:7542-50.
 23. Influenza vaccines. Rélève épidémiologique hebdomadaire/Section d'hygiène du Secrétariat de la Société des Nations= weekly epidemiological record/Health Section of the Secretariat of the League of Nations 2005;80:279-87.
 24. Lawrence RM, Pane CA. Human breast milk: current concepts of immunology and infectious diseases. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007;37:7-36.
 25. Dòrea JG. Breastfeeding is an essential complement to vaccination. *Acta Paediatr* 2009;98:1244-50.
 26. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD006207.
 27. Burke BL Jr, Nesmith CC, Ott RE, Hedrick ML. Through with the flu: how free family and caregiver immunization protects sick neonates. *Clin Pediatr (Phila)* 2010;49: 20-3.

