

MeB – Pagine Elettroniche

Volume X

Maggio 2007

numero 5

APPUNTI DI TERAPIA

In bambini al di sotto dei nove anni sempre due dosi di vaccino inattivato contro l'influenza

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Negli Stati Uniti, ormai da un paio di anni, viene raccomandata la vaccinazione contro l'influenza con vaccino inattivato per tutti i bambini in età dai 6 mesi ai 5 anni: nelle età pediatriche successive la vaccinazione è riservata alle categorie a rischio. Poiché chi non è stato esposto in precedenza ai virus dell'influenza, sia in seguito alla vaccinazione che in seguito alla malattia naturale, non risponde in modo elevato a una singola dose di Vaccino Inattivato Trivalente contro l'influenza (TIV), i bambini dai 6 mesi agli 8 anni di età debbono ricevere due dosi: in tal modo questa doppia somministrazione di vaccino si associa a un significativo aumento nella proporzione di bambini che presentano titoli di anticorpi inibenti l'emoagglutinazione ≥ 32 , un livello che in generale si associa alla protezione.

Deriva da queste conoscenze la raccomandazione generale che tutti i bambini in età inferiore ai 9 anni di età debbano ricevere il vaccino TIV, quando somministrato per la prima volta nella loro vita, utilizzando due dosi di vaccino, somministrato a distanza $\geq$ alle 4 settimane.

Poiché a volte si incontrano delle resistenze, da parte dei genitori, nell'esecuzione delle due dosi, è stato condotto uno studio per stimare l'accettabilità della raccomandazione di due dosi di vaccino inattivato contro l'influenza in varie parti degli Stati Uniti: lo studio ha riguardato ~3% di tutti i bambini degli Stati Uniti (Jackson LA, Neuzil KM, Baggs J, et al. Compliance with the recommendations for 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in children less than 9 years of age receiving influenza vaccine for the first time: a Vaccine Safety Datalink Study. *Pediatrics* 2006;118:2032-7).

Sono stati studiati 125.928 bambini dai 6 mesi agli 8 anni di età, arruolati da diverse Organizzazioni degli Stati Uniti e partecipanti al progetto *Vaccine Safety Datalink*: essi ricevettero la prima dose di vaccino inattivato contro l'influenza nella stagione influenzale 2001-2002, 2002-2003 o 2003-2004.

L'accettabilità della raccomandazione di due dosi variò a seconda del gruppo di età e della stagione influenzale. Fra i bambini da 6 a 23 mesi di età, la proporzione degli individui vaccinati con una prima dose, che ricevettero la seconda fu del 44% nella stagione 2001-2002, del 54% nel 2002-2003 e del 24% nel 2003-2004. Fra i bambini da 2 a 8 anni di

età, le proporzioni corrispondenti furono rispettivamente del 15%, 24% e 12%. In tutte le stagioni influenzali l'esecuzione della seconda dose fu più alta nei bambini vaccinati per la prima volta a metà novembre, cioè precocemente, poco dopo l'entrata in commercio del nuovo vaccino per quella stagione.

Gli Autori concludono che la maggioranza dei bambini che ricevono la prima dose di vaccino inattivato contro l'influenza non completano la serie con la seconda dose. La mancata esecuzione della seconda dose può essere associata con una protezione subottimale nei confronti dell'infezione influenzale: questa ridotta difesa contro il virus influenzale può ridurre la grandezza dei benefici diretti e indiretti dovuti al programma di vaccinazione.

Nella discussione, gli Autori sottolineano che l'esecuzione della seconda dose è eseguita molto più di frequente nei bambini al di sotto dei due anni di età in confronto alle altre età, in seguito alla conoscenza che negli Stati Uniti si sono verificate circa un centinaio di morti per influenza in bambini al di sotto dei due anni: i media hanno sottolineato largamente e ripetutamente questa elevata incidenza di decessi nei piccoli bambini.

Tuttavia è ben diffusa la conoscenza che nei lattanti la risposta alla prima dose di Vaccino Trivalente Inattivato contro l'influenza (TIV) è scarsa e che la proporzione di soggetti che presentano livelli anticorpali, generalmente correlati con la protezione, aumenta sostanzialmente solo dopo la seconda dose. Nella valutazione dell'immunogenicità di una contro due dosi di TIV nei bambini da 6 a 23 mesi di età, la proporzione di titoli di anticorpi inibenti l'emoagglutinazione (HAI) ≥ 32 aumenta dal 16% dopo la prima dose al 78% dopo la seconda dose di antigene A/H1N1, dal 46% all'89% dopo la seconda dose di antigene A/H3N2 e dall'8% al 52% dopo la seconda dose di antigene B (Englund JA et al. *Pediatrics* 2005;115:1039-47). Benefici simili dopo la seconda dose sono stati ben documentati anche nei bambini di età superiore ai due anni: la percentuale di bambini dai 5 agli 8 anni con titoli di HAI ≥ 40 aumentò dal 67% dopo una dose al 93% dopo due dosi per l'antigene A/H1N1, dal 92% al 97% per l'antigene A/H3N2 e dal 42% al 64% per l'antigene B (Neuzil KM et al. *J Infect Dis* 2006;194:1032-9).

Una via alternativa per migliorare l'esecuzione nella popolazione infantile della seconda dose è quella di usare il vaccino vivo attenuato per via nasale, vaccino che è stato approvato negli Stati Uniti soltanto per le persone da 5 a 49 anni, ma che è già stato studiato anche in bambini nei primi anni di vita. In uno studio randomizzato, controllato contro placebo, una singola dose di vaccino vivo attenuato trivalente è risultato efficace ~ al 90% già dopo una singola dose nel difendere i bambini da 15 a 71 mesi di età dalle infezioni influenzali dovute a virus A/H3N2 e B, controllate con la coltura. Molti di questi bambini erano sierologicamente negativi prima della vaccinazione (Belche RB et al. *N Engl J Med* 1998;338:1405-12).

è quindi possibile con una sola dose di vaccino vivo attenuato indurre difese superiori a quelle ottenute con una singola dose di TIV in bambini, mai prima vaccinati, in età inferiore ai 9 anni.

Un'altra strategia è rappresentata dalla somministrazione di una prima dose di TIV in primavera (usando i vaccini rimasti dalla precedente stagione) e da una nuova singola dose di vaccino anti-influenzale (con la nuova formulazione) nell'autunno successivo. Due studi, che hanno valutato questa strategia nei bambini da 6 a 23 mesi di età, hanno trovato che nei lattanti che avevano ricevuto una dose in primavera, seguita da una dose in autunno, si avevano livelli anticorpali confrontabili con quelli che avevano ricevuto due dosi in autunno, quando gli antigeni contenuti nel vaccino non erano cambiati fra la primavera e l'autunno (Englund JA et al. *Pediatrics* 2005;115:1039-47; Walter EB, et al. *Pediatrics* 2006;118:e570-8). Se gli antigeni, contenuti nel vaccino, usati in autunno, cambiavano, come succede quasi sempre, le risposte immuni ai nuovi antigeni, usati in autunno, furono più basse di quelle ottenute con due dosi dello stesso vaccino, eseguite in autunno.

CONSIDERAZIONI PERSONALI

Purtroppo la situazione in Italia della vaccinazione contro l'influenza nei bambini è completamente diversa da quella presente negli Stati Uniti.

Mentre la vaccinazione negli anziani in età ≥ 65 anni è stata sufficientemente propagandata, tanto da raggiungere coperture del 70%, come media italiana, non altrettanto è stato fatto per la vaccinazione delle categorie a rischio per i bambini, anche se è vero che nella Circolare Ministeriale sull'influenza, ormai da due anni, ben 6 item riguardano il bambino: il fatto è che la copertura vaccinale contro l'influenza fra i bambini, appartenenti alle categorie a rischio, non ha superato il 10%, un livello troppo basso per poter apprezzare delle differenze evidenti fra i bambini non vaccinati e vaccinati.

Le ragioni di queste basse coperture sono diverse e riguardano sia i pediatri di famiglia, che, soprattutto, alcuni servizi specialistici degli ospedali e delle cliniche pediatriche, che sconsigliano la vaccinazione contro l'influenza ai propri assistiti (servizi per il diabete giovanile, servizi per la fibrosi cistica, servizi per le malattie reumatiche, servizi per le malattie metaboliche, servizi di cardio-chirurgia e così via). Infine la cattiva interpretazione di alcune review sull'efficacia

della vaccinazione contro l'influenza nel bambino, comparse di recente sul *Lancet* a firma di Tom Jefferson e di altri, è responsabile in gran parte dell'uso limitato della vaccinazione anti-influenzale nei bambini, appartenenti alle categorie a rischio, come nei bambini sani: per comprendere appieno il contenuto di queste review bisogna tener sempre presente che "la mancanza di prove non è sempre la prova della mancanza di efficacia". Sono quindi necessari studi ampi e ben condotti anche nel nostro Paese e in Europa per documentare in modo definitivo l'utilità della vaccinazione contro l'influenza nel bambino sano, studi che confermino anche per il bambino italiano ed europeo, quello che è ormai chiaramente dimostrato, in ricerche recentissime, per il bambino statunitense, cioè che il vaccino contro l'influenza è sicuro, immunogeno ed efficace anche nel bambino dei primi anni di vita. Tutto questo va fatto, anche se rimane da capire perché l'influenza nel bambino statunitense dovrebbe essere diversa da quella del bambino italiano ed europeo e perché dovrebbe essere diversa l'efficacia del vaccino.

Infine, un'ultima considerazione pratica: l'estensione della vaccinazione contro l'influenza ai soggetti, non appartenenti alle categorie a rischio, non dovrebbe essere lasciata all'iniziativa del singolo medico, perché agendo in tal modo si rischia di utilizzare il vaccino contro l'influenza in soggetti, peraltro sani, sottraendolo allo stock di vaccino, preparato dalle Aziende farmaceutiche, per le categorie a rischio: due stagioni fa questo fenomeno si è già presentato, per cui alcuni anziani non hanno reperito il vaccino presso alcune strutture sanitarie, perché esso risultava esaurito. La decisione sul numero di fiale di vaccino anti-influenzale da introdurre in commercio in Italia viene presa nei mesi di febbraio-marzo, dopo tale data non è più possibile, per ragioni unicamente tecniche, produrne di nuovo (*vedi* Figura). Probabilmente anche nella prossima stagione influenzale avremo a disposizione circa 1 milione di dosi in più in confronto a quelle necessarie per coprire il fabbisogno di tutte le categorie a rischio: queste sono a disposizione dei medici che ritengano necessario vaccinare soggetti che essi considerino a rischio, al di là di quelli previsti nella Circolare Ministeriale (bambini in comunità per esempio), ma se volessimo vaccinare tutti i bambini sani in età da 6 mesi a 5 anni, come negli Stati Uniti, dovremmo, nel primo anno della vaccinazione, disporre di circa 5 milioni di dosi in più, calcolando che per la somministrazione del vaccino in un bambino naïve sono necessarie due dosi.

Figura. Passaggi per la preparazione del vaccino contro l'influenza (Treanor J. *N Engl J Med* 2004;350:3038-40)

