

MeB – Pagine Elettroniche

Volume X

Ottobre 2007

numero 8

APPUNTI DI TERAPIA

Vaccinazione contro l'influenza nei primi anni di vita: vaccino inattivato versus vaccino vivo attenuato

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Negli Stati Uniti nel calendario CDC/ACIP per le vaccinazioni gennaio-dicembre 2007 (MMWR, 2007) è prevista la vaccinazione universale dei bambini da 6 mesi compiuti a 59 mesi (5 anni), con vaccino inattivato trivalente contro l'influenza, uguale a quello impiegato per le età successive. Secondo il CDC, invece, il vaccino vivo attenuato, somministrato per via nasale, è raccomandato per le età successive, dai 5 anni fino ai 49 anni. Dopo questa età viene consigliato di nuovo il vaccino inattivato trivalente.

Per valutare la sicurezza e l'efficacia del vaccino vivo attenuato, per via nasale, nei confronti del vaccino ucciso per i bambini da 6 mesi a 59 mesi, è stata condotta una ricerca, alla quale hanno partecipato gli studiosi più prestigiosi negli Stati Uniti nel campo dell'influenza (Belsche RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, insieme ad altri e al CAIV-T Comparative Efficacy Study Group): Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007;356:685-96.

La ragione per la quale l'ACIP ha di recente raccomandato la vaccinazione contro l'influenza di tutti i lattanti e bambini da 6 mesi a 5 anni si basa su due constatazioni:

- le percentuali di ospedalizzazione per influenza, confermata dalla coltura, non sono sostanzialmente inferiori tra i piccoli bambini e gli anziani (per i quali la vaccinazione era sempre raccomandata);
- le visite extraospedaliere per influenza confermata, sono più frequenti fra i lattanti e i piccoli bambini che in ogni altro gruppo di età: questo dato è stato riscontrato anche in Italia, ed è ricavabile dai resoconti settimanali del Ministero della Salute durante la stagione influenzale. Da questi dati si ricava che ogni anno il numero di soggetti in età evolutiva che si ammalano d'influenza supera di molte volte il numero di soggetti, appartenenti alle diverse età, che si ammalano di sindrome simil-influenzale. In Italia il numero dei soggetti con sindrome simil-influenzale (ILI) in pazienti da 0 a 14 anni è di circa 8 volte superiore a quella presente nei soggetti in età ≥ 65 anni. E' concetto diffuso fra i pediatri che l'"untore" per l'influenza sia il bambino dei primi anni.

Questa raccomandazione per i bambini da 7 mesi a 5 anni è tuttavia difficilmente perseguibile per la limitata disponibilità del vaccino inattivato ma, in parte, anche per

la conoscenza della limitata efficacia del vaccino inattivato nei piccoli bambini (Zangwill KM, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1898-97; Jefferson T, et al. *Lancet* 2005, 365:773-80).

Già in studi precedenti, a opera soprattutto di Belsche, era stato dimostrato che con il vaccino vivo attenuato si ottiene un aumento dell'efficacia del 35-53% in confronto al vaccino trivalente inattivato. Una possibile controindicazione all'uso di questo vaccino nei bambini piccoli è la riscontrata aumentata frequenza di "wheezing" nei vaccinati (Bergen R, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23:138-44).

Per approfondire questo aspetto è stato condotto questo nuovo grande studio al fine di valutare, in un numero sufficientemente elevato di bambini:

- la sicurezza del vaccino vivo attenuato nei piccoli bambini
- la sua efficacia.

Da rilevare che uno degli autori della pubblicazione che ha constatato una maggiore incidenza di respiro fischiante, è Steven V Black della Kaiser Permanent Vaccine Study Center della California, esperto, presente anche fra gli autori della presente pubblicazione.

Bambini da 6 mesi a 59 mesi, senza un recente episodio di "wheezing" o di vera e propria asma (furono inclusi tuttavia soggetti che avevano sofferto di asma da lieve a moderata o che avevano una storia di wheezing, risalente a prima di 42 giorni dalla vaccinazione), vennero assegnati a caso, in rapporto 1:1:

- al gruppo che riceveva il vaccino vivo attenuato, trivalente, da somministrare per via nasale. Questi bambini riceveranno contemporaneamente un'iniezione di soluzione fisiologica, per rispettare il regime di doppio cieco. Il vaccino per via nasale venne somministrato con un particolare apparecchio, alla dose di 0,1 mL per narice; la dose venne ripetuta a distanza di 4-6 settimane.
- al gruppo che riceveva il vaccino trivalente inattivato. I bambini che non erano mai stati vaccinati riceveranno due dosi, a distanza di 28-42 giorni l'una dall'altra. Quelli che avevano già avuto il vaccino negli anni precedenti riceveranno una sola dose.

La ricerca è stata condotta in regime di doppio cieco, in 12 Paesi diversi, compresi gli Stati Uniti, l'Europa, il Medio Oriente e l'Asia. La malattia simil-influenzale venne monitorata con colture, durante la stagione influenzale 2004-2005.

I dati sulla sicurezza del vaccino riguardano 8.352 bambini, di cui 7.852 completarono lo studio "secondo protocollo".

Sono stati riscontrati meno casi di influenza, confermata dalla coltura, nel gruppo vaccinato con vaccino vivo attenuato che nel gruppo che aveva ricevuto il vaccino inattivato; la riduzione fu del 54,9%, con 153 casi contro 338, con un $P < 0,001$.

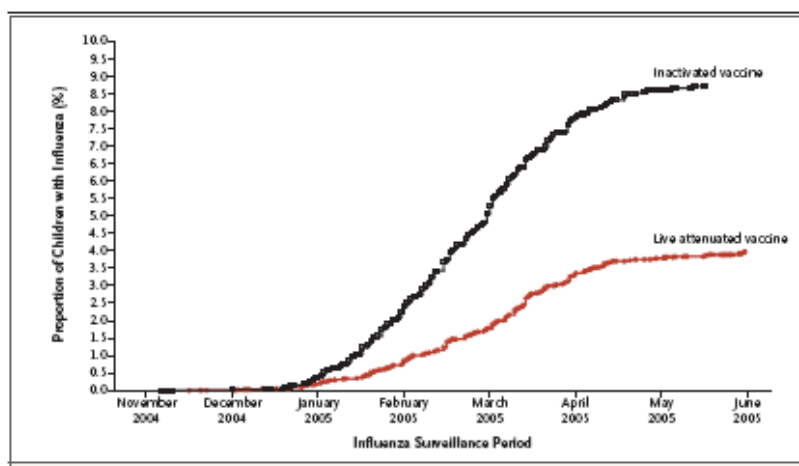


Figura 1. Curve di Kaplan-Meier, al momento della diagnosi d'influenza, nei due gruppi di vaccinati. L'influenza confermata con le colture era causata da ceppi d'influenza di tipo selvaggio: di 3936 bambini vaccinati con vaccino inattivato, 338 ebbero l'influenza e di 3916 bambini che ricevettero il vaccino vivo attenuato, 153 ebbero l'influenza.

L'incidenza di eventi gravi nei due gruppi fu simile.

giorni dall'ultima dose di vaccino.

Tabella 1. Wheezing significativo, eventi avversi gravi, percentuali di ospedalizzazione, per gruppi di età, entro 180

Età

Età	Evento	Vaccino vivo attenuato	Vaccino inattivato
6-11 mesi	Wheezing medicalmente significativo Altri eventi avversi gravi Ospedalizzazione per qualsiasi causa	93/684 (13,6 %) 44/684 (6,4%) 42/684 (6,1%)	71/683 (10,4%) 23/683 (3,4%) 18/683 (2,6%)
12-59 mesi	Wheezing medicalmente significativo Altri eventi avversi gravi Ospedalizzazione per qualsiasi causa	272/3495 (7,8%) 92/3495 (2,6%) 88/3495 (2,5%)	255/3490 (7,3%) 105/3490 (3%) 101/3490 (2,9%)
6-59 mesi	Wheezing medicalmente significativo Altri eventi avversi gravi Ospedalizzazione per qualsiasi causa	365/4179 (8,7%) 136/4179 (3,3%) 130/4179 (3,1%)	326 (4173 (7,8%) 128/4173 (3,1) 119/4173 (2,9%)
6-59			

Wheezing medicalmente significativo

Altri eventi avversi gravi

Ospedalizzazione per qualsiasi causa

365/4179 (8,7%)

136/4179 (3,3%)

130/4179 (3,1%)

326 (4173 (7,8%)

128/4173 (3,1)

119/4173 (2,9%)

Lo wheezing entro 42 giorni dalla prima dose fu più frequente fra i bambini vaccinati con il vaccino vivo attenuato che fra quelli vaccinati con il vaccino trivalente inattivato, principalmente fra i bambini fra 7 e 11 mesi di età. In questo gruppo vennero notati 12 episodi di wheezing (3,5%) in confronto al 2,1% fra i vaccinati con vaccini inattivati ($P = 0,076$). Le percentuali di ospedalizzazione per ogni causa, durante 180 giorni dopo la vaccinazione furono più alte fra i bambini che erano stati vaccinati con il vaccino vivo attenuato fra 6 e 11 mesi di età (6,1%) contro il 2,6% fra quelli del gruppo vaccinato con il vaccino inattivato ($P=0,002$).

Nella discussione viene sottolineato che il controllo delle epidemie d'influenza dipendono fondamentalmente dalla vacci-

nazione di un elevato numero di bambini. E' quindi necessario disporre di vaccini efficaci: il vaccino vivo attenuato per via nasale ha molte caratteristiche per essere il preferito nel controllo delle epidemie d'influenza:

- è di facile somministrazione
- si è dimostrato più efficace del vaccino trivalente inattivato

Gli autori concludono che il vaccino vivo attenuato ha una migliore efficacia del vaccino inattivato. Una valutazione del rischio e dei benefici indica che il vaccino vivo attenuato è altamente efficace e sicuro fra i bambini da 12 a 59 mesi di età, che non abbiano storia di wheezing o di asma.

CONSIDERAZIONI PERSONALI

E' ormai chiaro che, se si vuole, ridurre il numero degli ammalati d'influenza durante le correnti stagioni influenzali, bisogna vaccinare i bambini nei primi 5 anni. Il vaccino vivo attenuato ha molte caratteristiche utili per essere impiegato a questo scopo, al posto del vaccino inattivato. Esso ha dimostrato un'efficacia nettamente superiore al vaccino inattivato nei bambini da 7 mesi a 5 anni; ciò è in contrasto con quanto sappiamo sull'efficacia di questi due vaccini nell'adulto, nel quale i due vaccini sono risultati ugualmente efficaci (74%). Purtroppo alla sua somministrazione, lo si sapeva da tempo,

è legata una maggior incidenza di wheezing, medicalmente significativo (entro 42 settimane dalla vaccinazione); questo inconveniente è confermato da questa estesa ricerca, che ha coinvolto oltre 8000 bambini. Tuttavia da questa pubblicazione risulta in modo evidente che l'aumentata incidenza riguarda essenzialmente i lattanti fra i 7 e i 12 mesi.

Anche l'incidenza degli altri eventi avversi non differisce fra i due gruppi di bambini, se non per il gruppo di soggetti da 7 a 12 mesi nei quali l'incidenza è risultata più alta nel gruppo vaccinato con il vaccino vivo attenuato per via nasale. Una maggiore incidenza di eventi avversi venne osservata anche nelle classi di età superiori in bambini che avevano una storia di wheezing prima dell'entrata nello studio.

Sembra quindi che l'uso del vaccino vivo attenuato non debba riguardare i soggetti al di sotto dell'anno di età e i bambini delle età successive che abbiano una storia di wheezing o di asma.

D'altra parte questo studio conferma che comunque il vaccino inattivato ha una scarsa efficacia nei bambini da 7 mesi a 12 mesi.

E' quindi evidente che ancora non è detta l'ultima parola sulla vaccinazione contro l'influenza dei bambini sani. Ci sono tutte le premesse epidemiologiche per un intervento del genere, ma ancora gli strumenti necessari non sono a punto. Quindi la nostra ansia d'intervenire a favore dei bambini sani nei primi 5 anni di vita deve essere ancora trattenuta.

Non possiamo quindi, al momento attuale, che condividere la prudenza del gruppo di esperti europei sull'influenza, riunitosi di recente a Stoccolma, e del quale fanno parte molti esperti italiani (fra gli altri la dott.ssa Salmaso dell'ISS, il prof. Lopalco di Bari, il dottor Tozzi di Roma e altri) che dichiarano di non considerare ancora maturo il problema della vaccinazione dei bambini sani, per cui è necessario attendere ancora nuovi studi e tentare nuove strategie.