

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XI

Maggio 2008

numero 5

APPUNTI DI TERAPIA

Prevenzione dell'influenza. Raccomandazioni negli Stati Uniti

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

L'Accademia Americana di Pediatria (AAP) raccomanda ogni anno la vaccinazione contro l'influenza per tutti i bambini ad alto rischio che abbiano più di 6 mesi, per tutti i bambini sani dai 6 mesi ai 59 mesi (5 anni), per tutti i familiari di bambini con situazioni ad alto rischio e per tutti gli addetti all'assistenza (Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2008;121:e1016-31).

Tutti i bambini dai 6 mesi ai 9 anni che non sono stati mai vaccinati in precedenza debbono ricevere due dosi, a distanza di un mese l'una dall'altra, precocemente durante la stagione influenzale. Se per una qualsiasi ragione i bambini appartenenti a queste coorti ricevono una sola dose, viene raccomandato che ricevano due dosi nella stagione influenzale successiva. Un bambino che riceva una sola dose anche nell'anno successivo, da allora in poi riceverà una sola dose. Il vaccino dell'influenza deve continuare a essere offerto durante la stagione influenzale, anche quando l'attività influenzale sia già stata documentata in una comunità.

Sulla base della sorveglianza mondiale sui ceppi circolanti di virus, il vaccino contro l'influenza viene cambiato anno dopo anno.

SCOPO DELLE RACCOMANDAZIONI

I bambini nei primi anni di vita corrono un grave rischio di ammalarsi d'influenza, di essere ospedalizzati e di presentare complicazioni. Il rischio di ospedalizzazione per influenza nel gruppo dei bambini sani di età inferiore ai 2 anni è uguale o superiore a quello precedentemente riconosciuto per i gruppi a rischio. Tuttavia è difficile ottenere una valutazione precisa delle infezioni influenzali, perché alcuni ricoveri sono dovuti al virus respiratorio sinciziale o ad altri virus respiratori, le cui epidemie coincidono con quella influenzale.

Anche i bambini dai 24 ai 59 mesi di età aumentano la morbilità per influenza con aumento delle visite e uso di antibiotici.

Studi epidemiologici indicano che i bambini in età scolare hanno un'incidenza elevata d'influenza, con una percentuale che raggiunge il 42% in studi di sorveglianza prospettica. L'influenza è d'altra parte importante nella patogenesi dell'otite media acuta durante la stagione influenzale. Ogni anno

dal 3 al 5% dei bambini presenta un'otite media acuta associata all'influenza. L'influenza e le sue complicazioni si accompagnano a un aumento del 10-30% del numero dei trattamenti antibiotici in bambini durante la stagione influenzale. Infezioni influenzali precedenti si associano talvolta allo sviluppo di polmonite pneumococcica e stafilococcica nei bambini. Polmoniti dovute a stafilococco meticillino-resistente sono state descritte in bambini peraltro sani, in coincidenza con infezioni influenzali.

In due recenti ampi studi prospettici, eseguiti in bambini che avevano ricevuto una sola dose di vaccino inattivato trivalente (TIV), è stato tuttavia osservato che non si è avuta una sostanziale diminuzione delle malattie simil-influenzali (ILI) in confronto ai bambini non immunizzati. Risultati simili sono stati ottenuti anche in uno studio caso-controllo in bambini dai 6 mesi ai 59 mesi.

L'efficacia del TIV e del vaccino attenuato intranasale (LAIV) dipende dall'età del ricevente, dal dosaggio e dalla somiglianza antigenica fra il ceppo circolante e i ceppi contenuti nel vaccino: ambedue i vaccini hanno dimostrato infatti di prevenire l'influenza quando i ceppi circolanti siano risultati identici a quelli contenuti nel vaccino.

Sia TIV che LAIV hanno dimostrato di essere efficaci nei bambini e negli adulti, ma sono disponibili pochi studi che confrontino l'efficacia dell'uno e dell'altro vaccino. Studi limitati, riguardanti il vaccino LAIV, di recente approvato dai 2 anni in poi, mostrano una maggiore protezione in confronto al TIV nei bambini dei primi anni: il LAIV fornisce un'aumentata protezione (52%) in bambini dai 6 ai 71 mesi con infezioni respiratorie ricorrenti. Un altro studio condotto in bambini dai 6 ai 59 mesi durante la stagione influenzale 2004-2005 ha dimostrato una riduzione del 55% dei casi d'influenza confermata dalla coltura, in bambini che avevano ricevuto LAIV, in confronto a quelli che avevano ricevuto TIV.

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'INFLUENZA

Il virus dell'influenza richiede un periodo d'incubazione di 1-4 giorni, con una media di due giorni. Quando si manifestano i sintomi d'influenza, i pazienti presentano un inizio improvviso della febbre, brividi, senso di freddo, cefalea, stato di malessere, mialgia diffusa e tosse non produttiva. Altri segni comuni della malattia a carico delle vie aeree sono il mal di gola e la congestione nasale, la rinite e un'accentuazione della tosse. Più di rado sono riportati l'infezione congiuntivale, i dolori addominali, la nausea, il vomito e la diarrea. I bambini più piccoli è difficile che presentino i segni classici dell'influenza. Gli adulti che sono infettati dal virus influenzale possono essere contagiosi dal giorno prima della comparsa dei sintomi a sei giorni dopo il loro inizio. L'influenza non complicata in generale si risolve dopo 3-7 giorni nella

maggioranza dei casi, sebbene la tosse e lo stato di malessere persistano per più di due settimane.

I piccoli bambini possono essere infettanti prima che inizino i sintomi e per 10 giorni dopo la loro comparsa. L'influenza è comunemente caratterizzata nei bambini da otite media acuta, nausea e vomito oltre ai sintomi generali sopra descritti. In alcuni bambini può comparire come un'infezione delle vie aeree superiori o come uno stato febbrile con pochi sintomi respiratori. Nei lattanti la malattia può assumere l'aspetto di una sepsi batterica con febbre alta e convulsioni; circa il 20% dei bambini ospedalizzati per influenza presentano convulsioni febbrili. Occasionalmente l'influenza si presenta come una bronchiolite, un croup o una polmonite. I sintomi respiratori dovuti all'influenza sono difficili da distinguere dalle malattie dovute ad altri patogeni respiratori, solo sulla base dei sintomi e dei segni.

I VACCINI

Nella Tabella 1 sono riportati i due tipi di vaccino (LAIV e TIV) in commercio negli Stati Uniti per vaccinare bambini e adulti. Ambedue contengono ceppi d'influenza A sottotipi H1N1 e H3N2, e un ceppo di virus influenzale B, scelti sulla base dei virus circolanti durante la stagione influenzale più vicina.

Il TIV (vaccino inattivato trivalente) è un vaccino inattivato, che non può quindi causare un'infezione virale. Tuttavia

questo virus ucciso può determinare sintomi simil-influenzali indotti da alcune delle stesse citochine e associati ai conosciuti sintomi dell'influenza vera. Il TIV viene somministrato per via intramuscolare a individui che hanno 6 mesi o più, inclusi i soggetti sani e quelli con malattie croniche.

Il LAIV (vaccino attenuato per via nasale) è un vaccino vivo attenuato che si somministra per via nasale ed è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* per essere somministrato a soggetti sani dai 2 ai 49 anni di età. Il LAIV ha la potenzialità di produrre sintomi e segni lievi, da mettere in connessione con l'infezione da virus influenzale.

Negli Stati Uniti viene ricordata la necessità di evitare la somministrazione di questi vaccini a soggetti con reazioni allergiche alle uova, ma in Europa questa precauzione può essere disattesa perché esiste una disposizione dell'EMA che riduce la presenza di proteine dell'uovo a meno di 1 µg per fiala, cioè a una quantità inferiore a quella necessaria per dare anafilassi. La ricerca delle proteine dell'uovo nei vaccini antinfluenzali in commercio in Europa ha messo in evidenza la loro presenza in quantità di poche decine di nanogrammi. In Italia nei mesi di giugno-luglio il Ministero della Salute emana una circolare sull'influenza nella quale sono riportate tutte le notizie importanti sulle caratteristiche del vaccino per la stagione influenzale successiva e per la sua esecuzione, comprese le categorie a rischio.

Element	LAIV	TIV
Route of administration	Intranasal spray	Intramuscular injection
Type of vaccine	Live virus	Killed virus
Product	Attenuated, cold-adapted	Inactivated subviral or surface antigen
No. of included virus strains	3 (2 influenza A, 1 influenza B)	3 (2 influenza A, 1 influenza B)
Vaccine virus strains updated	Annually	Annually
Frequency of administration ^a	Annually	Annually
Approved age and risk groups	Healthy people 2–49 y of age	People ≥6 mo
Interval between 2 doses in children	4 wk	4 wk
Can be simultaneously administered with other vaccines	Yes ^b	Yes ^c
If not simultaneously administered,		
Can be administered within 4 wk of another live vaccine	No, prudent to space 4 wk apart	Yes
Can be administered within 4 wk of an inactivated vaccine	Yes	Yes

^a Two doses may be needed for children <9 years of age, depending on individual circumstances.
^b No data are available regarding effect on safety or efficacy.
^c TIV coadministration has been evaluated systematically only among adults with pneumococcal polysaccharide vaccine.

Tabella 1. Confronto fra LAIV e TIV

IMMUNOGENICITÀ

E' stato dimostrato che la sierconversione verso il TIV aumenta con l'età del bambino che lo ha ricevuto, per raggiungere il 70-100% nell'adolescente. Fra i 6 e i 24 mesi di età dall'89 al 97% dei bambini presenta comunque livelli considerati protettivi (inibizione dell'emoagglutinazione) con titoli uguali o superiori a 40 per anticorpi contro l'influenza AH1N1, AH3N2 e B. Risultati simili sono stati ottenuti con il LAIV.

Nei pazienti immunocompromessi la risposta al TIV dipende dal grado di immunocompromissione: essa è comunque più bassa di quella riscontrata in soggetti immunocompetenti. Bambini con cancro, fuori dalla chemioterapia, e bambini che soffrono di drepanocitosi, hanno adeguate risposte alla vaccinazione con TIV.

EFFICACIA ED EFFICIENZA

L'efficacia (cioè la prevenzione della malattia fra i soggetti vaccinati in prove cliniche controllate) e l'efficienza (cioè la prevenzione della malattia nella popolazione che riceve il vaccino) dipende principalmente dall'età e dall'immuno-competenza del vaccinato, dal grado di somiglianza fra i virus contenuti nel vaccino e quelli in circolazione e dalle possibilità di diagnosi.

Sia l'efficacia che l'efficienza del vaccino possono essere giudicate da numerosi punti di vista:

- prevenzione delle malattie respiratorie acute, diagnosticate dal medico
- prevenzione della malattia influenzale, diagnosticata dal laboratorio
- prevenzione dell'ospedalizzazione per influenza o per polmonite
- incidenza di morte
- sieroconversione dei ceppi contenuti nel vaccino
- prevenzione della sieroconversione verso i ceppi virali influenzali circolanti.

Nei lattanti di più di 6 mesi e nei bambini si sviluppano usualmente normali livelli di anticorpi specifici dopo aver ricevuto il TIV. La risposta anticorpale può essere più bassa nei bambini a rischio di sviluppare complicazioni per l'influenza. In uno studio su bambini dai 6 ai 24 mesi è stato visto che l'89% di essi aveva sieroconvertito verso tutti e tre erano i ceppi vaccinali. L'efficacia del vaccino fu del 67% nei casi nei quali venne fatta diagnosi culturale d'influenza. In un altro studio su bambini da 1 a 15 anni è stata dimostrata l'efficienza del TIV del 77% e del 91% rispettivamente in due anni successivi. Il TIV diminuisce considerevolmente l'incidenza dell'otite media acuta attribuibile all'influenza nei giovani bambini, anche se un altro studio non è in accordo con queste conclusioni.

Risultati altrettanto buoni sono stati ottenuti con il LAIV. In uno studio su bambini sani dai 15 ai 71 mesi l'efficacia fu del 93% dopo due dosi di LAIV. È stata inoltre osservata fra i vaccinati con LAIV una riduzione del 27% dell'otite media febbrile. In uno studio di confronto con il TIV su bambini dai 12 ai 59 mesi è stata constatata la maggior efficacia del LAIV.

SICUREZZA

I sintomi più comuni, associati alla somministrazione di TIV sono il dolore nella sede d'iniezione e la febbre. La febbre usualmente viene dopo 6-24 ore dalla vaccinazione nel 10-35% dei bambini di età inferiore ai 2 anni. Lievi sintomi generali, come nausea, sonnolenza, cefalea, dolori muscolari e brividi possono avvenire dopo la somministrazione del vaccino. Può essere importante l'uso del paracetamolo (acetaminofen per gli anglosassoni).

Fra i bambini immunizzati per la prima volta con LAIV si può avere febbre e naso chiuso; questi sintomi non vengono

dopo la seconda dose. È stato osservato un aumento, statisticamente significativo, di asma o di reazioni delle vie aeree in bambini dai 12 ai 59 mesi dopo la prima dose di LAIV. In un altro studio il respiro con il fischio è stato più comune entro 42 giorni dalla prima dose di LAIV in confronto a quando accadeva nei vaccinati con TIV. Infine in uno studio su bambini di un anno fu riscontrato un significativo aumento di asma fra i soggetti che avevano ricevuto LAIV.

Diffusione del LAIV nell'ambiente può avvenire dopo la vaccinazione, anche se la quantità di virus è più bassa di quella che è stata riscontrata nell'influenza naturale. In rari casi il virus è stato trasmesso a soggetti non immunizzati, senza che sia insorta alcuna sintomatologia. Tuttavia il TIV viene preferito per vaccinare soggetti a stretto contatto con persone intensamente immunocompromesse.

Sono stati dimostrati casi di sindrome di Guillain Barré, con un'incidenza simile a quella della popolazione generale. Tuttavia viene consigliato di non vaccinare soggetti che avevano avuto la sindrome entro 6 settimane dopo una precedente vaccinazione contro l'influenza. Esperti pensano che i benefici della vaccinazione con TIV in bambini HIV positivi superino i rischi.

COSTO-EFFICIENZA

Gli studi a questo riguardo sono inconclusivi soprattutto per il loro disegno o la loro esecuzione.

CONSERVAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DEL VACCINO

Il TIV è un vaccino inattivato virus-split, da somministrare per via intramuscolare nella coscia dei lattanti e dei piccoli bambini e nel deltoide dei bambini più grandi e negli adulti. In commercio negli Stati Uniti vi sono ancora vaccini contenenti timerosal. I vaccini in commercio in Italia sono senza timerosal, se non in minime tracce.

Il LAIV deve essere mantenuto a 2-8 °C; la dose va somministrata per via nasale con una siringa spray, contenente 0,2 ml di vaccino, da usare alla dose di 0,1 ml per ciascuna narice. Per quanto non vi siano ancora studi specifici, si ritiene che il LAIV possa essere somministrato insieme a tutti gli altri vaccini inattivati o vivi attenuati. Dopo la somministrazione del LAIV per un mese non è possibile somministrare un altro vaccino vivo attenuato per evitarne l'interferenza.

Nel LAIV non è contenuto timerosal.

QUANDO SOMMINISTRARE QUESTI VACCINI?

Per assicurare una sufficiente protezione, il vaccino contro l'influenza deve essere somministrato nell'autunno di ogni anno prima dell'inizio della stagione influenzale, fra l'inizio di ottobre e la fine di gennaio (o successivamente se si osserva che la stagione influenzale si prolunghi), vedi Figura 1.

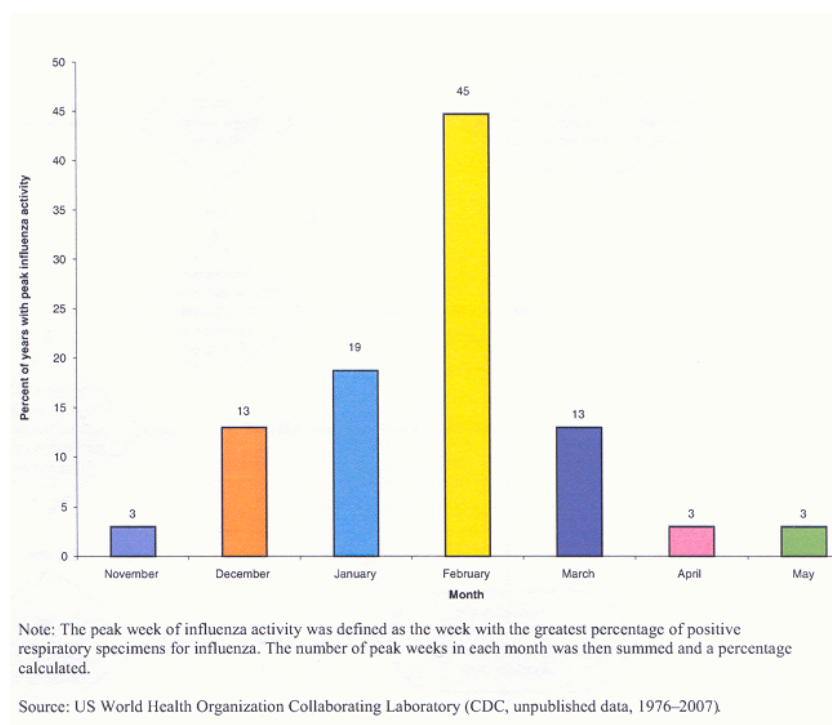


Figura 1. Percentuale di casi d'influenza per mese dal 1976 al 2007, negli USA

L'immunizzazione ogni anno contro l'influenza rappresenta la migliore strategia per la prevenzione dell'infezione, ma esistono alcune situazioni nelle quali l'uso degli agenti antivirali è molto utile.

Vi sono due classi di farmaci antivirali in uso nella prevenzione e nel trattamento dell'influenza:

- gli adamantani: amantadina e rimantadina
- gli inibitori della neuraminidasi (oseltamivir e zanamivir).

Poiché ormai un gran numero di virus risulta resistente agli adamantani, l'uso di questi farmaci non è raccomandato (in Italia sono stati pochissimo prescritti). L'oseltamivir e lo zanamivir sono invece da prendere in considerazione (*Pediatrics* 2007;119:852-60).

CONTROINDICAZIONI E PRECAUZIONI

Bambini che non vanno vaccinati con TIV

- Lattanti che abbiano meno di 6 mesi
- Bambini con malattia febbrile da moderata a grave. Malattie minori, con o senza febbre, non controindicano l'uso del vaccino particolarmente se i sintomi sono lievi e sono a carico delle vie aeree superiori o se il bambino soffre di rinite allergica
- Bambini che hanno una storia d'ipersensibilità, inclusa l'anafilassi alle uova o ad altri componenti del vaccino. Abbiamo già visto che questa controindicazione, riguardante l'allergia alle uova, non riguarda i vaccini preparati in Europa.
- Bambini che abbiano sofferto di sindrome di Guillain Barré.

Bambini che non possono essere immunizzati con LAIV

- Bambini che abbiano meno di 2 anni
- Bambini che abbiano una malattia da moderata a grave
- Bambini che abbiano ricevuto altri vaccini vivi attenuati nelle ultime quattro settimane
- Bambini che abbiano asma, broncospasmo o altre affezioni croniche del sistema polmonare o cardio-vascolare
- Bambini che soffrano di malattie, incluse le malattie metaboliche, il diabete, le insufficienze renali e le emoglobinopatie
- Bambini che abbiano sicure o sospette immunodeficienze o che ricevano terapia immunosoppressiva
- Bambini che stiano assumendo aspirina o altri salicilati
- Bambini che abbiano sofferto di sindrome di Guillain Barré
- Adolescenti in stato di gravidanza
- Bambini che hanno una storia d'ipersensibilità, inclusa l'anafilassi, alle uova o ad altri componenti del vaccino. Abbiamo già visto che questa controindicazione, riguardante l'allergia alle uova, non riguarda i vaccini, preparati in Europa.

PRECAUZIONI

Vanno prese per prime in considerazione le piccole malattie acute, come le infezioni delle vie aeree superiori con o senza febbre. Sebbene il LAIV possa essere usato in questo caso, esso non deve essere somministrato se la congestione nasale impedisce l'arrivo del vaccino nel naso-faringe. Il LAIV non va usato se il bambino convive con un soggetto gravemente immunocompromesso, almeno per sette giorni dopo la somministrazione di LAIV.

RACCOMANDAZIONI

La vaccinazione contro l'influenza viene raccomandata nei seguenti gruppi a rischio:

- Bambini sani dai 6 ai 59 mesi
- Bambini ad alto rischio o adolescenti con condizioni mediche:
- Asma o altre malattie croniche del polmone, come la fibrosi cistica
- Malattie cardiache emodinamicamente significative
- Malattie o terapia immunosoppressiva
- Infezione da HIV
- Drepanocitosi o altre emoglobinopatie
- Malattie che richiedono a lungo trattamenti con aspirina, come l'artrite cronica giovanile e la malattia di Kawasaki
- Insufficienza renale cronica
- Malattie croniche del metabolismo e il diabete mellito
- Ogni condizione che possa compromettere la funzione respiratoria o il volume delle secrezioni o possa aumentare il rischio di aspirazione, come la compromissione della sfera cognitiva, le lesioni del midollo, le malattie convulsivanti e le malattie neuromuscolari
- Contatti intrafamiliari o con persone che si prendono cura di bambini in età inferiore ai 5 anni e di bambini che siano a rischio, di qualsiasi età. La vaccinazione dei contatti stretti con bambini in età inferiore ai 6 mesi è molto importante perché questi bambini non possono essere vaccinati
- Bambini che richiedano controlli medici regolari od ospedalizzazione durante l'anno precedente, per malattie croniche metaboliche, diabete mellito, o insufficienza renale, emoglobinopatie o immunodeficienza, causata da farmaci o dall'infezione con HIV
- Ogni soggetto di sesso femminile che sia in stato di gravidanza durante la stagione influenzale.

Inoltre la vaccinazione con TIV o LAIV è raccomandata per i seguenti soggetti per prevenire la trasmissione dell'influenza ai bambini e alle persone a rischio, a meno che non vi sia una controindicazione:

- Soggetti che abbiano 5 anni o più
- Personale addetto all'assistenza o alla sorveglianza di bambini o adulti a rischio di sviluppare complicazioni in seguito all'infezione influenzale
- Contatti stretti con immunodepressi (se gravemente immunodepressi è meglio somministrare TIV)
- Addetti all'assistenza o volontari.

NECESSITÀ E RICERCHE PER IL FUTURO

L'efficacia e l'efficienza della vaccinazione dipendono dall'identità esistente fra i ceppi, introdotti nel vaccino e i ceppi di virus circolanti. Quindi sono importanti le ricerche che permettano di predire le modificazioni antigeniche potenziali.

La valutazione del successo dei programmi d'immunizzazione deve essere attuata ogni anno sulla base dell'incidenza della malattia, sulla sua gravità, sulla frequenza e sui costi dell'ospedalizzazione e sull'efficienza del vaccino.

L'Accademia Americana di Pediatria continua a studiare nuove strategie per proteggere dall'influenza, inclusa la possibilità di estendere la vaccinazione a tutta la popolazione (vaccinazione universale) o di adottare altre misure volte a ridurre la trasmissione dell'influenza.

Attenzione particolare deve essere dedicata a migliorare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficienza del LAIV per i bambini più piccoli. Va anche studiato un vaccino per i bambini in età inferiore ai 6 mesi. E' necessario inoltre accorciare i tempi fra l'identificazione dei ceppi di virus da introdurre nel vaccino e la produzione e la disponibilità del vaccino. Per esempio lo sviluppo di un vaccino, basato su colture cellulari, invece che su embrione di pollo, aumenterebbe la capacità di produzione ed eliminerebbe i timori di effetti collaterali.

CONSIDERAZIONI PERSONALI, RIGUARDANTI LA VACCINAZIONE DEI BAMBINI SANI IN ITALIA

Per quanto riguarda l'epidemiologia dell'influenza nel nostro Paese risulta evidente dai dati forniti da INFLUNET che anche in Italia i soggetti in età inferiore ai 15 anni sono più spesso colpiti dalla malattia delle altre classi di età; risulta inoltre che, anche nel nostro Paese, i bambini vanno considerati come degli "untori" per l'influenza, come per l'epatite A e per altre malattie (vedi Figura 2 e Figura 3).

Caratteristiche analoghe sono state dimostrate in tutti i Paesi europei.

Tuttavia al momento attuale nessuno Stato degli oltre 20 che costituiscono l'Europa ha adottato misure preventive contro l'influenza analoghe a quelle in atto negli Stati Uniti. Non esiste cioè nessun Paese europeo che preveda la vaccinazione routinaria per tutti i bambini sani al di sotto dei 5 anni di età.

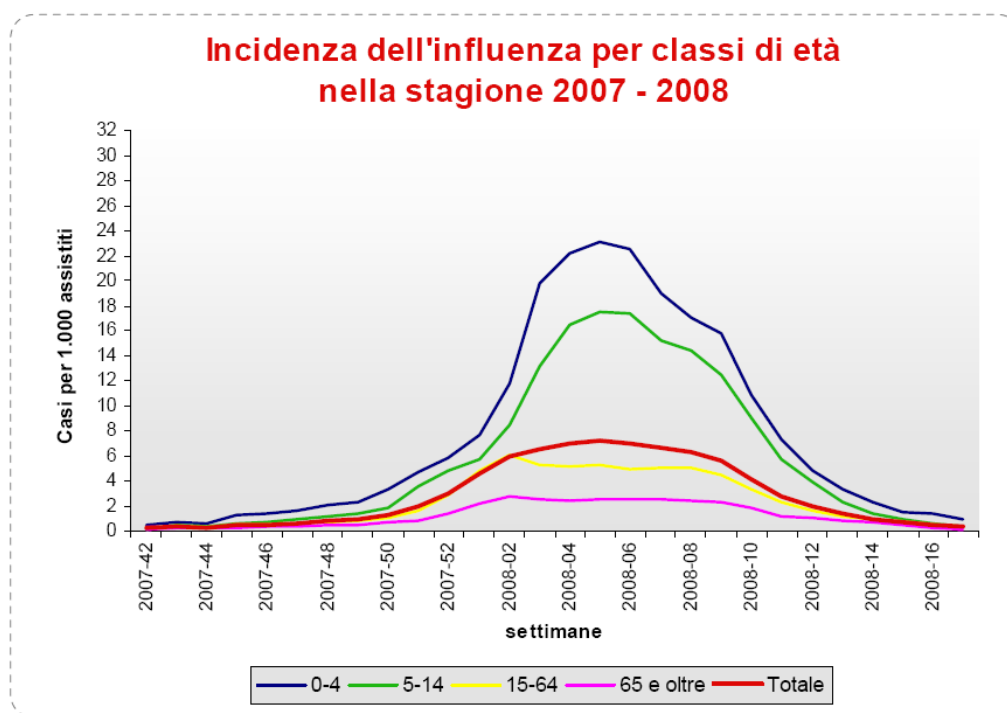
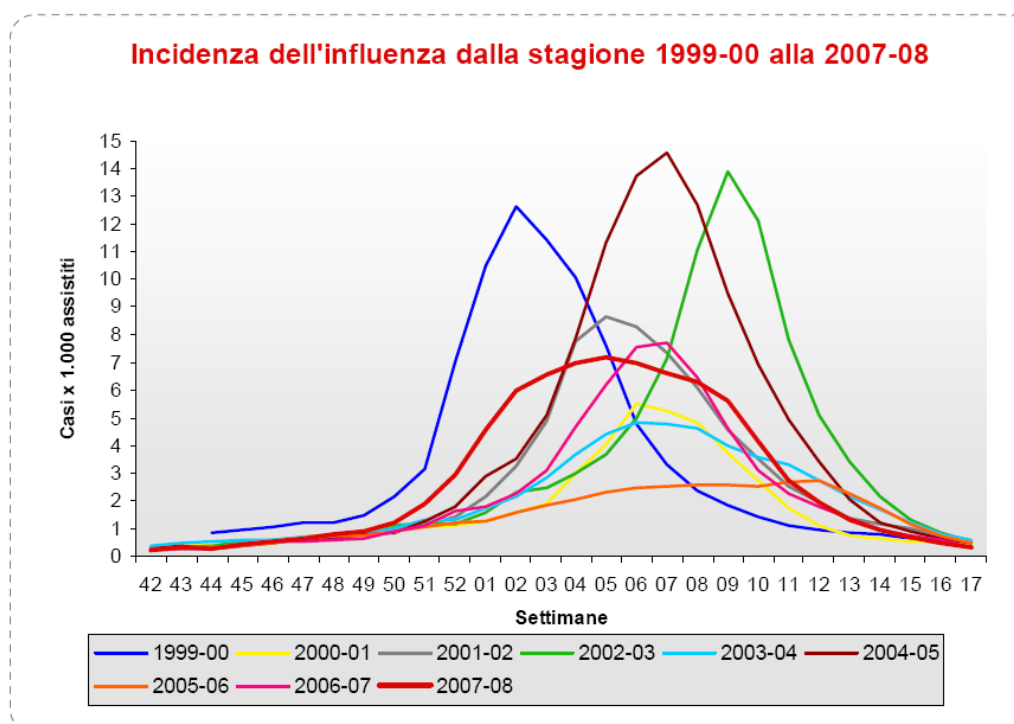


Figura 2. Ministero della Salute. Istituto Superiore di Sanità

Figura 3. Ministero della Salute e Istituto Superiore di Sanità



Per quanto riguarda il nostro Paese non penso d'altra parte che possa essere presa un'iniziativa isolata da parte dei pediatri nei confronti della vaccinazione universale contro l'influenza: è necessario, come per altre vaccinazioni, che ci sia una decisione centrale concordata, a livello del Ministero della Salute, che coordini l'iniziativa e che induca le Aziende produttrici del vaccino a immettere sul mercato una quantità

superiore di dosi, valutabile in diversi milioni per ogni anno.

Per ora lascerei l'iniziativa in mano ai singoli pediatri perché in primo luogo attuino la vaccinazione nelle categorie ufficialmente considerate a rischio, e successivamente allarghino l'indicazione a tutti quei bambini che, secondo il loro giudizio, potrebbero giovare dell'immunizzazione contro l'influenza.

Per ora nel nostro Paese sono in commercio solo vaccini inattivati (TIV) e non è presente il vaccino vivo attenuato (LAIV) di cui si parla largamente nelle raccomandazioni statunitensi. E' importante tuttavia che cominciamo a conoscerlo per valutarne i vantaggi e i limiti. Ne abbiamo parlato largamente qualche mese fa. Anche in Italia nei mesi di giugno-luglio il Ministero emana una circolare sull'influenza.

Nota bene: Le frasi in corsivo neretto, all'interno del testo, riportano i dati italiani e alcune considerazioni personali: non sono quindi contenute nella pubblicazione originale.