

Vaccinare contro l'influenza i bambini sani: uno sguardo alle prove scientifiche

Tom Jefferson
Cochrane Vaccines Field

Abstract

Vaccinating healthy children for influenza: a look at scientific evidences

A consideration of scientific evidences regarding influenza vaccine in paediatric age seem necessary in order to express judgements. There is a great difference between public health's declared aims for influenza vaccination in healthy children and the real ability of inactivated vaccines to reach such aims.

The efficacy of inactivated vaccines is almost zero.

This total absence of evidence is apparently hidden at a superficial analysis by a series of errors and artifices difficult to enhance without a systematic review.

The paper proposes a review of methodological errors among which the absence of reporting adverse reactions.

Quaderni acp 2007; 14(4): 177-179

Key words *Influenza vaccination. Adverse reactions. Randomized trials.*

Per dare un giudizio sulla vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica occorre una riflessione sulle prove a disposizione. Esiste un divario fra gli obiettivi dichiarati dalla Sanità Pubblica per la campagna di vaccinazione dei bambini sani contro l'influenza e le prove della capacità dei vaccini inattivati di raggiungere questi obiettivi.

Le prove di efficacia dei vaccini antinfluenzali inattivati sono per lo più assenti. Questa assenza è nascosta all'occhio di un osservatore distratto da tutta una serie di errori e artifici che necessitano di una lettura e di una applicazione sistematica per essere colti. L'articolo propone una rassegna di questi errori metodologici, comprese le omissioni come il mancato reporting degli effetti avversi.

Parole chiave *Vaccino antinfluenzale. Effetti avversi. Trial randomizzati*

L'articolo di Luisella Grandori sulla vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica pubblicato sul numero scorso di questa rivista (Quaderni acp 2007;14:122-3) propone una riflessione sulle prove scientifiche su cui si basa la campagna nel Paese che la ha lanciata per prima.

Ho analizzato altrove il divario che esiste fra gli obiettivi dichiarati dalla Sanità Pubblica statunitense per la campagna di vaccinazione dei bambini sani contro l'influenza e le prove della capacità dei vaccini inattivati di raggiungere questi obiettivi [1-2]. Per motivi di spazio non ho però potuto presentare un'analisi approfondita degli articoli che vengono citati negli Stati Uniti per giustificare qualsiasi manovra vaccinale antinfluenzale su soggetti sani al di sotto dei 16 anni di età. In questo articolo presento tale analisi basata sul lavoro di revisione sistematica dell'intero argomento dei vaccini antinfluenzali che il mio gruppo ha ini-

ziato nel 1997 e che è tuttora in pieno svolgimento. Per chi desideri una panoramica critica dell'argomento consiglio la lettura del capitolo su *Clinical Evidence*, la pubblicazione-guida del gruppo *BMJ* [3].

Il documento più dettagliato a nostra disposizione sulla campagna vaccinale antinfluenzale è quello prodotto annualmente dal Comitato vaccinazioni statunitense, cioè l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [4]. Nella sezione sulla efficacia dei vaccini antinfluenzali nei soggetti al di sotto dei 16 anni vengono citati diversi studi: il trial randomizzato contro il placebo di Hoberman [5], il trial controllato di Neuzil [6], quello a cluster (grappoli) di Clover [7], e infine tre studi su bambini con otite media ricorrente [5-9]. È citato anche un altro studio che non analizzerò in questa sede perché su bambini asmatici [10].

► Il trial randomizzato di Hoberman è stato eseguito presso Pittsburgh su bambini dai 6 ai 24 mesi di età [3]. Lo studio valutava l'efficacia di due dosi del vaccino trivalente inattivato, confrontato con un diluente placebo, in 417 e 376 partecipanti rispettivamente nell'arco di due stagioni (1999-2001) nel prevenire otite media e influenza (quella vera, con conferma di laboratorio). Nella prima stagione l'efficacia vaccinale (EV) è stata del 66% (da 34% a 82%) mentre nella stagione 2000-2001 la EV era -7% (da -247% a 67%). Questa altalena di efficacia è presto spiegata dall'alta circolazione virale nella prima stagione e da quella assai più modesta nella seconda stagione. Quando aggregati in una meta-analisi (essenziale per capire se con tutti questi alti e bassi questi vaccini valgono la candela), i dati delle due stagioni dimostrano un profilo vaccinale simile a quello del placebo [11]. Il vaccino non era inoltre efficace nel ridurre episodi di otite o visite al medico di famiglia. Il trial di Hoberman è di alta qualità e non dimostra le carenze metodologiche comuni alla maggior parte degli altri studi in materia [5].

► Il trial controllato di Neuzil, che è lo studio in assoluto più citato in questo contesto, è la ri-analisi dei dati su soggetti fino a 16 anni di età già pubblicati in uno studio su tutte le età, pubblicato nel 1994 [6]. Lo studio è stato condotto lungo l'arco di 5 stagioni influenzali (1985-1990). Nella prima stagione gli Autori hanno confrontato un vaccino inattivato bivalente con un bivalente intranasale attenuato (Cold adapted o CA) con i relativi placebo (soluzione fisiologica e liquido allantoideo) per la prevenzione dell'influenza A. Nessuna conclusione può essere tratta da questo primo studio, poiché in quella stagione circolò solo influenza B/Ann Arbor/1/86. Nelle 4 stagioni seguenti il bivalente acquistò un contenuto antigenico di

Per corrispondenza:
Tom Jefferson
e-mail: jefferson.tom@gmail.com

ceppo B, divenendo trivalente, e il placebo intramuscolare fu sostituito con un vaccino antinfluenzale di tipo B. Gli Autori concludono che la EV del CA era del 95% (da 67% a 99%) e dell'inattivato era 91% (da 64% a 98%) contro il virus A H1N1 ed era simile contro i virus A H3N2 (68%, da 1% a 90% e 77%, da 20% a 93% rispettivamente). La configurazione antigenica dei vaccini B non è descritta nel testo, e ciò rende impossibile una valutazione reale dell'efficacia dei vaccini inattivati, data la ben nota interazione fra virus di tipo A e B in circolazione. In altre parole, il mistero che avvolge il tipo di vaccino B usato sia nel trivalente sia nel cosiddetto placebo non ci permette di capire il tipo di confronto effettuato. Vi sono altri motivi per dubitare delle conclusioni di questo studio. I particolari della assegnazione, accecamento e attrito dei partecipanti (tutti segni di buona qualità di un trial) non sono descritti nel testo. Inoltre il testo riferisce che è stata eseguita la sorveglianza per gli effetti avversi per i 791 bambini partecipanti allo studio durante i 5 anni dello stesso. Dati di sicurezza sono però riportati per 1809 soggetti invece che 3995 (791x5). I dati mancanti non sono citati affatto nel testo, e in effetti i dati di sicurezza relativi a 2186 (3995-1809) osservazioni sono spariti senza lasciar traccia. Infine i dati sono riportati per classi di età divise in 5 anni, altrimenti non avrebbero raggiunto significatività statistica.

► Il trial a grappolo multicentrico di Clover aveva un disegno di interventi simile a quello di Neuzil con 4 bracci (due attivi e due di placebo) ed è stato eseguito in una sola stagione [6-7]. La popolazione di età pediatrica era di 192 soggetti con 20 bambini al di sotto dei 3 anni. Il problema principale di questo studio è la disparità fra unità di allocazione (l'assegnazione casuale è avvenuta sulla base di unità familiari) e unità di analisi (singoli individui). Questo è un problema ricorrente negli studi disegnati da persone che non conoscono le regole di base della epidemiologia e della statistica. L'effetto di un tale errore grossolano è la presentazione di sovrastime di

effetto con intervalli di confidenza artificialmente stretti (se vi fossero riportati; invece qui abbiamo un valore probabilistico di $p < 0.1$ del trivalente inattivato confrontato con il placebo). Un altro problema importante emerso dallo studio è rappresentato dal fatto che la valutazione di efficacia, fatta anche su base anticorpale, è basata su un campione non casuale di 112 dei 192 partecipanti. Il metodo di scelta di questi soggetti è ignoto, ma ha come probabile conseguenza l'introduzione del solito bias di selezione con conseguenze imprevedibili, dato che non vi è descrizione dei prescelti confrontati con i bambini a cui non è stato fatto un prelievo per la determinazione della risposta anticorpale. Gli Autori riportano anche la non-efficacia dei vaccini nel prevenire la trasmissione all'interno delle famiglie. Questa conclusione è però di dubbia credibilità anch'essa per i motivi già descritti.

► Lo studio pubblicato da Clements della Duke University è impossibile da descrivere con precisione poiché al lettore vengono date descrizioni contrastanti del disegno nell'abstract (studio di coorte) e in varie parti del testo (dove si accenna alla randomizzazione senza una chiara descrizione e con un innesto allo studio dell'anno precedente con schedari vaccinali che cambiano). Chi ci capisce qualcosa me lo faccia sapere e ripagherò la cortesia con una copia omaggio di *Attenti alle Bufale* [8].

► Lo studio di Heikkinen è una coorte prospettica e, come tale, risente di tutti i problemi che gli studi di disegno non randomizzato presentano quando vengono impiegati per valutare l'efficacia degli interventi [9]. In questo caso, per esempio, la prevalenza di bambini fumatori passivi è di 16% nel braccio vaccinati confrontata con il 22% nel braccio dei non vaccinati (corrispondenti a 30 e 42 bambini rispettivamente). Questa differenza è di importanza capitale nella interpretazione dei dati poiché è un surrogato per la condizione sociale delle famiglie che a sua volta è associata a una differente incidenza di sindrome influenzale (ILI, Influenza Like Syndrome) e com-

plicanze. Questa associazione è nota come confondimento e concorre a spiegare la differenza in incidenza di ILI e/o otite nei due bracci. Non è finita qui. Dato che i denominatori in ambo i bracci sono di 187 bambini (374 in toto), che fine hanno fatto i dati sul fumo passivo di quelli mancanti $[374 - (30+42)] = 302$?

Da quanto presentato nell'articolo di Grandori vi sono alcune considerazioni da fare.

La prima e più ovvia è che le prove di efficacia dei vaccini antinfluenzali inattivati sono per lo più assenti, ma questa assenza è nascosta all'occhio di un osservatore distratto da tutta una serie di errori, omissioni e artifici che necessitano una lettura e un'applicazione sistematica per essere colti e che un lettore superficiale – come possono essercene – non riesce a cogliere. L'elemento che io trovo più inquietante è il mancato reporting degli eventi avversi nel trial di Neuzil che è elevato a pietra di paragone da tutti gli "evangelisti" della vaccinazione nei bambini sani [6]. Sebbene, come evidenziato nell'articolo, questa non sia una novità, la mancanza dei dati e il fatto che ciò passi apparentemente inosservato proiettano un'ombra su tutte le raccomandazioni in questione.

La seconda considerazione riguarda la scelta degli studi da parte dei sanitari dell'ACIP. Questo problema non ha risposta perché il documento dell'ACIP è privo di un capitolo di metodi. Sebbene in letteratura vi siano studi metodologicamente migliori, più potenti e comprensivi di quelli citati dall'ACIP, nell'ottica degli obiettivi della campagna vaccinale tutti hanno lo stesso problema: nessuno riporta dati sull'effetto dei vaccini sulle complicanze gravi dell'influenza, dichiarate come l'obiettivo cardinale della campagna: polmoniti, ricoveri, interruzione della trasmissione, prevenzione di perdite lavorative e morti. La terza è più una domanda che una considerazione. Visto che l'efficacia dei vaccini antinfluenzali inattivati non è fra i motivi per proporli, quali sono questi motivi? In questo quadro l'atteggiamento dell'Associazione Culturale Pediatri spicca per eticità, cautela e ragionevolezza.

Pensare prima, agire poi. Tutto in perfetta sintonia con la massima ippocratica del *primum non nocere*: al bambino, ai genitori, all'erario e al buon nome della medicina. ♦

Bibliografia

- [1] Jefferson T. The prevention of seasonal influenza - policy versus evidence. *BMJ* 2006;333:912-5.
- [2] Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005; 365:773-80.
- [3] Jefferson T. Influenza. *Clinical Evidence* 2006.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55 RR10:7.
- [5] Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290: 1608-16.
- [6] Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, et al. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:733-40.
- [7] Clover RD, Crawford S, Glezen WP, et al. Comparison of heterotypic protection against influenza A/Taiwan/86 (H1N1) by attenuated and inactivated vaccines to A/Chile/83-like viruses. *J Infect Dis* 1991;163:300-4.
- [8] Clements DA, Langdon L, Bland C, et al. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1113-7.
- [9] Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, et al. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991; 145:445-8.
- [10] Sugaya N, Nerome K, Ishida M, et al. Efficacy of inactivated vaccine in preventing antigenically drifted influenza type A and well-matched type B. *JAMA* 1994;272:1122-6.
- [11] Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004879. DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub2.

A Firenze la Conferenza Nazionale della famiglia: cambia qualcosa?

A pagina 185 pubblichiamo una recensione del libro di Roberto Volpi *La fine della famiglia*, nella quale facciamo notare come l'attuale spesa sociale dedicata alla famiglia e alla maternità in Italia sia la più bassa dell'OCSE e, come dimostrano i dati dell'ultimo DPEF, sia ferma al 3-4% della spesa sociale globale contro una media dell'UE del 15-17%.

Proprio su questo tema si è svolta a Firenze la Conferenza Nazionale della famiglia dal 24 al 26 maggio, presieduta dal Ministro della famiglia Rosy Bindi.

Il 5 luglio un comunicato stampa del Ministro ha comunicato che alcune delle priorità emerse nella Conferenza sono state tenute in considerazione nel redigere il Piano Nazionale per la famiglia, che dovrà essere tradotto in provvedimenti e interventi da attuarsi nel breve, nel medio e - ahinoi - nel lungo termine. La somma a disposizione del Fondo nazionale per le politiche della famiglia previsto dalla Finanziaria 2007 è di 300 milioni di euro. La ripartizione del Fondo è stata approvata dalla Conferenza Stato-Regioni e 97 milioni di euro sono stati destinati alla sperimentazione di progetti di promozione e misure innovative a sostegno delle famiglie. Si spera nel "breve termine".

Tra le aree di intervento che ci sembrano di interesse ricordiamo:

- ▶ la riorganizzazione dei consultori familiari, per potenziarne la funzione di sostegno e supporto vicino alle famiglie e diffuso sul territorio;
- ▶ la qualificazione del lavoro delle assistenti familiari, con attività di formazione in grado di far incontrare meglio l'offerta di lavoro con la domanda che viene dalle famiglie italiane;
- ▶ la sperimentazione di iniziative per abbattere i costi dei servizi (acqua, gas, elettricità, ma anche servizi sociali, a seconda delle scelte che verranno operate a livello regionale e locale) per le famiglie con quattro o più figli e quindi a rischio maggiore di povertà. Si tratta in verità di un numero di famiglie estremamente ridotto: probabilmente vicino al 2%.

Le modalità e i criteri con i quali perseguire le finalità indicate nelle aree d'intervento verranno precisati con specifiche intese da adottare in Conferenza Stato-Regioni e dovranno definire: le dimensioni quantitative dei servizi, la tempistica degli interventi, la quota di cofinanziamento regionale e/o locale, le modalità di svolgimento delle attività di monitoraggio e di assistenza tecnica. Siamo quindi ancora molto lontani dalla realizzazione pratica dell'intesa. Temiamo che molto o tutto sia destinato al "lungo termine".

Gli interventi previsti saranno monitorati e verificati dal Dipartimento delle politiche per la famiglia, al fine di verificarne l'impatto su scala nazionale e di valorizzare le migliori pratiche.

Nell'intesa è stato deciso un incremento di 40 milioni di euro per il Piano Straordinario per gli asili nido, che va ad aggiungersi ai 300 milioni di euro previsti dalla Finanziaria per la costruzione degli asili nido nel triennio 2007-2009; questa è certo una buona notizia purché i finanziamenti vadano nelle aree dove gli asili nido sono meno presenti. Il valore medio della percentuale di accoglienza, infatti, varia dall'1% al 24% a seconda delle regioni (con una media del pollo!) di 9,9% sul territorio nazionale. Ulteriori 10 milioni di euro erano stati destinati all'ampliamento dell'offerta formativa rivolta ai bambini dai 24 ai 36 mesi di età, con l'avvio delle cosiddette "classi primavera", a partire dal prossimo anno scolastico. Le classi primavera si sperimentano per i bambini dai 2 ai 3 anni e soprattutto laddove la presenza dei nidi è del tutto insufficiente. Non sappiamo a che punto sia la sperimentazione.

Le rimanenti risorse previste nel Fondo per le politiche per la famiglia saranno destinate agli interventi di competenza statale previsti con la Legge Finanziaria 2007.

Si tratta di interventi che riguardano specialmente:

- ▶ il finanziamento delle iniziative di conciliazione dei tempi di vita e di lavoro;
- ▶ l'Osservatorio Nazionale sulla famiglia;
- ▶ l'Osservatorio per il contrasto della pedofilia e della pornografia minorile;
- ▶ l'Osservatorio Nazionale per l'infanzia e il Centro Nazionale di documentazione e analisi per l'infanzia;
- ▶ il sostegno alle adozioni internazionali e il funzionamento della Commissione per le adozioni internazionali;
- ▶ la Conferenza Nazionale della famiglia e l'elaborazione del Piano Nazionale per la famiglia.

Red