

Vaccinazione antinfluenzale universale in età prescolare: probabile riduzione dei ricoveri. Uno studio australiano retrospettivo nell'era pre-COVID19

Blyth CC, Cheng AC, Crawford NW et al.

The impact of new universal child influenza programs in Australia: Vaccine coverage, effectiveness and disease epidemiology in hospitalized children in 2018

Vaccine 2020;38:2779-2787

Nell'autunno 2018 in Australia è stata attuata una campagna di vaccinazione antinfluenzale con offerta gratuita del vaccino inattivato antinfluenzale tetravalente a tutti i bambini in età prescolare (6 mesi-5 anni). Uno studio osservazionale multicentrico retrospettivo che pone diversi dubbi dal punto di vista metodologico valuta l'impatto di questa estensione dell'offerta vaccinale. Lo studio è stato condotto in ambito ospedaliero e dai dati si ricava che il vaccino è efficace nel ridurre il tasso di ricoveri, mentre non ha effetto sulla durata del ricovero e sulla necessità di terapia intensiva. Si evidenzia inoltre la difficoltà ad aumentare la copertura vaccinale nonostante l'ampliamento dell'offerta e la sua gratuità.

Universal influenza vaccination in preschool age: probable reduction in hospitalizations. A retrospective Australian study in the pre-COVID19 era

In the autumn of 2018, an influenza vaccination campaign was implemented in Australia with a free offer of the tetravalent inactivated influenza vaccine to all preschool children (6 months-5 years). A retrospective multicentre observational study that raises several doubts from a methodological point of view evaluates the impact of this extension of the vaccination offer. The study was conducted in a hospital setting and the data show that the vaccine is effective in reducing hospitalizations rates while it has no effect on the length of hospitalization and the need for intensive care. The study also highlights the difficulty in increasing vaccination coverage despite the expansion of the offer and gratuity.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Valutare l'impatto dell'estensione dell'offerta vaccinale antinfluenzale a bambini sani in età prescolare tramite uno studio osservazionale multicentrico retrospettivo condotto in ambito ospedaliero.

Popolazione

Bambini di età ≤ 16 anni ricoverati per malattia respiratoria acuta (ARI definita come "comparsa di tosse, distress respiratorio o rinorea") in 12 ospedali di terzo livello distribuiti in tutta l'Australia: i bambini con influenza confermata in laboratorio (PCR positiva) sono stati considerati casi, i bambini negativi per influenza sono stati considerati controlli. Sono stati considerati immunizzati per influenza i bambini che avessero ricevuto una

o più dosi di vaccino licenziato per l'emisfero sud nella stagione precedente il ricovero.

Esposizione

Nell'autunno precedente è stata offerta gratuitamente la possibilità di vaccinarsi con vaccino inattivato antinfluenzale tetravalente a tutti i bambini in età prescolare (6 mesi-5 anni), in aggiunta a un precedente programma che prevedeva la vaccinazione gratuita ai soli bambini aborigeni (età < 5 anni) e a bambini affetti da comorbidità predisponenti complicanze gravi di infezione influenzale (prematùrità, malattie respiratorie croniche, malattie neurologiche, cardiopatie congenite, immunodeficienze, insufficienza renale cronica, diabete mellito, epatopatie croniche, malattie genetiche, errori congeniti del metabolismo, utilizzo cronico di aspirina, obesità).

Outcome/Esiti

Descrizione dell'epidemiologia dei ricoveri pediatrici per influenza nella stagione invernale 2018, studiando le caratteristiche predittive per malattia grave e valutando il tasso di copertura vaccinale (stimata valutando quanti bambini ≥ 6 mesi ospedalizzati per infezione respiratoria acuta avevano test PCR per influenza negativo) ed efficacia protettiva del vaccino antinfluenzale utilizzato in tale stagione, stimata sulla base dell'1-Odds ratio dei pazienti vaccinati per influenza, ricoverati con ARI e con PCR positiva per influenza confrontati con pazienti non vaccinati, ricoverati con ARI con PCR negativa per influenza. In particolare è stata valutata la differenza tra casi e controlli nel tasso di ospedalizzazione, nella morbidità e mortalità legata all'infezione (durata del ricovero, necessità di Terapia Intensiva, uso di antivirali).

Tempo

La campagna vaccinale si riferisce all'autunno australe 2018; i ricoveri sono stati effettuati dal 1 Aprile al 25 Ottobre 2018, con follow-up terminato a fine Novembre 2018.

Risultati principali

458 bambini di età inferiore a 16 anni sono stati ricoverati per influenza (31.7% di età < 2 anni, 5% aborigeni, 40.6% affetti da comorbidità). L'influenza A è stata riscontrata nel 90.6% degli infetti. La durata media dell'ospedalizzazione è stata di 2 giorni (IQR 1.3), il 16.6% dei positivi ha ricevuto trattamento con

Oseltamivir (di cui solo il 5.2% entro 48 ore dall'esordio dei sintomi). Lo stato vaccinale ed il trattamento antivirale non sono risultati associati ad una riduzione statisticamente significativa della durata dell'ospedalizzazione. Il ricovero in ambiente intensivo è stato necessario nell'8% dei casi, con probabilità maggiore in caso di malattie neurologiche sottostanti (OR 4.15); il ricovero in ambiente intensivo non è stato invece influenzato da età, appartenenza alla popolazione aborigena, tipo di ceppo influenzale o stato vaccinale. La mortalità è stata dello 0.45% (due decessi): entrambi non vaccinati per influenza, il primo aveva comorbidità preesistenti inclusa una severa cardiopatia e coinfezioni, il secondo era un bambino di 2 anni precedentemente in buona salute che ha sviluppato una grave encefalopatia associata a influenza. Il 12% dei pazienti con infezione influenzale confermata era stato vaccinato per influenza contro il 36% di coloro che sono risultati negativi; nel gruppo di pazienti negativi per influenza, la copertura vaccinale è stata maggiore nei bambini con comorbidità rispetto ai bambini sani (51% vs 22% di vaccinati; $p < 0.001$). La copertura vaccinale nonostante l'allargamento dell'offerta è rimasta bassa. L'efficacia del vaccino antinfluenzale nel prevenire i ricoveri è stata stimata del 78.8% (IC 95% 66.9, 89.4).

Conclusioni

Rispetto al 2017 (totali 1.268 casi), si è osservato nel 2018 una significativa riduzione dei casi di influenza sia per gravità che per frequenza verosimilmente dovuti al miglioramento della copertura vaccinale e all'elevata efficacia del vaccino in questa annata. Gli autori segnalano comunque come sia necessario potenziare la copertura vaccinale per ridurre ulteriormente la morbilità e mortalità dell'influenza in età pediatrica.

Altri studi sull'argomento

Una revisione Cochrane aggiornata a Dicembre 2016 conclude che nei bambini di età compresa tra i 3 e i 16 anni (>200.000 bambini) i vaccini antinfluenzali a virus vivi attenuati riducono l'influenza e le sindromi simil-influenzali (ILI) rispettivamente con evidenza moderata e bassa; i vaccini inattivati riducono l'incidenza di influenza e le ILI con evidenza rispettivamente alta e moderata [1]. È infatti stato stimato che, rispetto al placebo o a nessun intervento, la somministrazione di vaccini inattivati riduce il rischio di infezione dal 30 all'11%, con un NNT pari a 5 (in altri termini su 100 bambini vaccinati, 19 eviterebbero l'influenza grazie alla vaccinazione, 70 sarebbero stati indenni anche non vaccinandosi e 11 prenderebbero la malattia anche se vaccinati) [2]. Non sono disponibili informazioni sufficienti per determinare l'effetto dei vaccini sull'assenteismo scolastico, sui giorni di lavoro persi dai genitori, sulla prevenzione dei casi secondari e la riduzione del consumo di antibiotici, oltre che sull'eventuale riduzione del tasso di ospedalizzazione; mancano, inoltre, descrizioni chiare sugli eventi avversi. Un'altra revisione sistematica sui possibili benefici indiretti della vaccinazione estesa ai bambini suggerirebbe un possibile effetto positivo sia in termini di salute globale (protezione dei famigliari da infezioni respiratorie, riduzione visite mediche e prescrizioni di antibiotici/antipiretici) che economico sociali (riduzione giorni persi di lavoro e scuola) [3]. Tuttavia gli studi considerati non permettono di trarre conclusioni certe e inoltre di valutare anche estensibilità di tali effetti benefici a contesti diversi. Le stesse conclusioni sono sta-

te confermate anche da una revisione sistematica del 2017 che è andata a valutare se la vaccinazione antinfluenzale somministrata nella fascia di età 0.5-18 anni potesse determinare una protezione di altri individui della stessa comunità, della scuola o dei conviventi in termini di incidenza di influenza confermata in laboratorio (LCI) o di altre forme respiratorie di differente severità [4]. Pochissimi sono i dati nella fascia di età <2 anni per cui gli autori concludono che per questa popolazione non vi è evidenza sull'effetto della vaccinazione antinfluenzale (sia con virus vivo attenuato che con virus inattivato). Per quanto riguarda la possibile correlazione causale tra la vaccinazione antinfluenzale e la Sindrome di Guillain Barré (GBS) una revisione sistematica del 2019 circa i possibili trigger di GBS non conclude per una chiara correlazione causale [5].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio conferma che il vaccino è efficace nel ridurre il tasso di ricoveri, non ha effetto invece sulla durata del ricovero e sulla necessità di terapia intensiva. Inoltre sottolinea che è difficile aumentare la copertura vaccinale nonostante l'ampliamento dell'offerta e la sua gratuità.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: manca una vera descrizione della sintomatologia clinica dei soggetti (che hanno avuto in media ricoveri della durata di 2 giorni), la sintomatologia acuta respiratoria per l'identificazione dei pazienti non è differenziata per fascia d'età e non è dettagliata. Inoltre, la distribuzione per età nei due gruppi (casi e controlli) non è omogenea con una distribuzione a sfavore dei casi per le fasce di età minori (64% di controlli vs 31% di casi nel gruppo sotto i 2 anni di età e 28% di controlli vs 9% dei casi nel gruppo sotto i 6 mesi): gli esiti potrebbero essere stati influenzati dalla presenza nella fascia <2 anni di un numero di casi pari alla metà dei controlli, che scende a 1/3 dei casi rispetto ai controlli nella fascia <6 mesi. Gli autori stessi commentano alcuni limiti dello studio tra cui la possibile sottostima dei casi di influenza visto che il programma di sorveglianza si limita a soli 6 mesi ed è dimostrato un aumento dei casi fuori stagione. In secondo luogo, la decisione di cercare il virus influenzale dipendeva dalle decisioni dei clinici ed è possibile che sia stata condizionata dalla conoscenza dello stato vaccinale dei soggetti (con ulteriore possibile sottostima). È poi possibile che il virus fosse già stato eliminato nei casi analizzati tardivamente e ricoverati per infezioni polmonari secondarie. Infine, è possibile che la riduzione dei ricoveri per influenza sia attribuibile non solo all'aumento di copertura vaccinale (+20% rispetto all'anno precedente: 14.8% vs 34.3%) e ad una maggiore efficacia del vaccino di quell'anno ma anche ad un effetto di immunità derivante dall'epidemia dell'anno precedente che è stata particolarmente grave e diffusa (una delle peggiori di sempre).

Esiti: rilevanti e ben definiti per quanto alcune problematiche rimangono irrisolte; in particolare l'efficacia della vaccinazione viene valutata solo nei termini di una riduzione del tasso di ospedalizzazione (peraltro con criteri di ricovero e clinica non chiaramente definiti) e della necessità di ricovero in ambiente intensivo, mentre non viene analizzata l'eventuale efficacia del vaccino

nel ridurre i casi di influenza non grave (trattati a domicilio) o altri effetti secondari e indiretti.

Conflitto di interesse: nessuno.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione studiata, ad eccezione dei bambini aborigeni, è sovrapponibile alla nostra.

Tipo di intervento: l'intervento è esportabile nella nostra realtà dove già in alcune regioni viene proposta la stessa offerta vaccinale gratuita (vaccinazione antinfluenzale a vaccino inattivato a tutti i bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 6 anni e bambini con comorbidità). Fino all'anno scorso l'offerta gratuita riguardava solo la popolazione >65 anni e i pazienti affetti da comorbidità, con una copertura vaccinale registrata dall'Istituto Superiore di Sanità pari al 15.8% per la stagione 2018/2019 (sovrapponibile all'anno precedente) sull'intera popolazione e pari al 2.2% nell'età 6 mesi-18 anni.

1. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonio C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database System Rev* 2018; 2(2): CD004879.
2. Buzzetti R, Cavallo R. Vaccinare tutti i bambini contro l'influenza? *Quaderni ACP* 2018; 3: 138-140.
3. Jordan R, Connock M, Albon E, et al. Universal vaccination of children against influenza: Are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence. *Vaccine* 2006; 24: 1047-106.
4. Yin JK, Heywood AE, Georgousakis M. et al. Systematic Review and Meta-analysis of Indirect Protection Afforded by Vaccinating Children Against Seasonal Influenza: Implications for Policy. *Clin Infect Dis*. 2017;65(5):719-728.
5. Wachira VK, Peixoto HM, de Oliveira MRF. Systematic review of factors associated with the development of Guillain-Barré syndrome 2007-2017: what has changed? *Trop Med Int Health*. 2019;24(2):132-14.

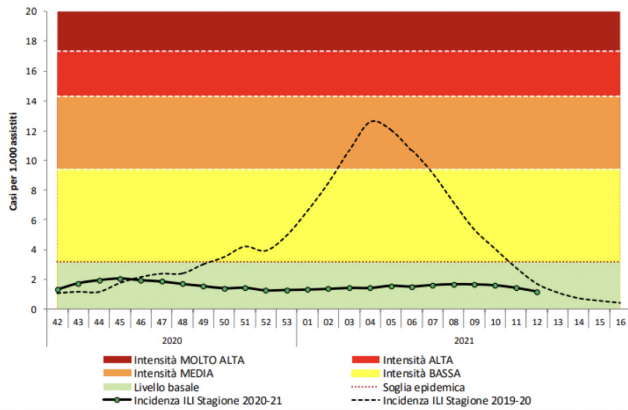
Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Ambrogina Pirola, Valeria D'Apollito, Francesco Peja, Maria Luisa Melzi, Claudio Ronconi, Ferdinando Ragazzon, Gian Piero Del Bono, Patrizia Rogari, Riccardo Cazzaniga, Francesca Sala, Laura Martelli, Lucia Di Maio, Maria Antonietta Pelagatti, Alessandra Sala, Maddalena Migliavacca, Federica Zucchetti, Aurelio Nova, Giulia Ramponi, Laura Gualtieri, Sara Fedeli, Elena Groppali, Martina Saruggia, Federica Zanetto.

Box

DATI INFLUNET 2020/2021: L'EPIDEMIA INFLUENZALE NON C'È STATA [da Rapporto influnet (iss.it)]

Figura 1. Incidenza ILI stagione 2019.20 e stagione 2020-21. Dipartimento malattie infettive, ISS.



I dati che arrivano dal bollettino di sorveglianza epidemiologica Influnet, a cura dell'ISS, mostrano che da ottobre 2020 a febbraio 2021 sono stati segnalati 1.775.000 casi di influenza. L'anno scorso erano stati più di 9 milioni (Figura 1-3). Come già evidenziato anche nell'altro emisfero, l'influenza è stata praticamente cancellata dalle misure preventive messe in atto per quello che riguarda il contrasto all'infezione da SARS-Cov-2. In Australia nell'agosto del 2019 si sono registrati 61.000 casi di influenza confermati dai laboratori (dati OMS, Figura 4). Nello stesso periodo del 2020 i casi sono stati solo 107. Risultati analoghi sono stati osservati in altri Paesi quali il Sud Africa, l'Argentina, il Cile, la Nuova Zelanda e molti altri ancora.

Figura 2. Incidenza delle sindromi simil-influzionali in Italia per età. Stagione 2020-21

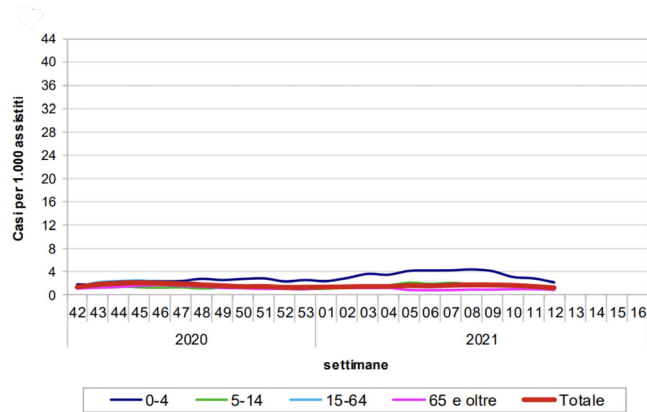


Figura 3. Incidenza delle sindromi influenzali in Italia per classi di età. Stagione 2017-18.

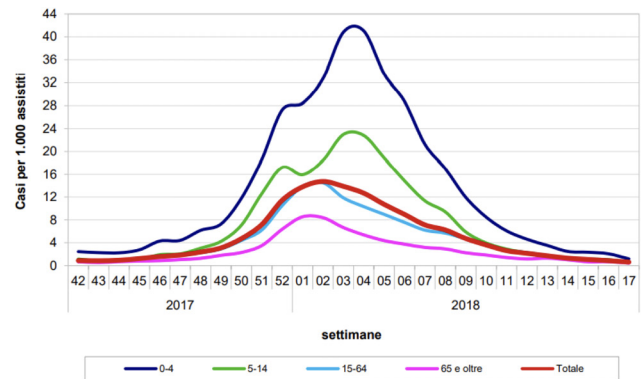
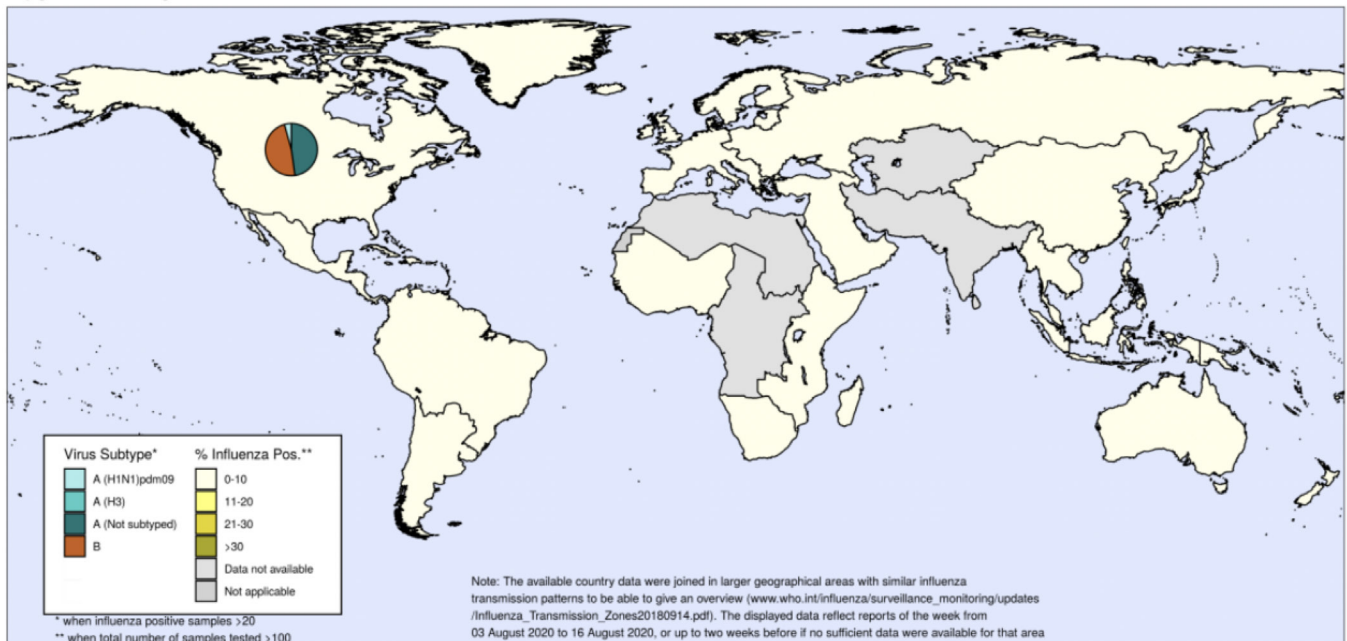


Figura 4. Dati OMS influenza emisfero australe agosto 2020. [Influenza Update N° 375 2020_08_31] (who.int)]

Percentage of respiratory specimens that tested positive for influenza
By influenza transmission zone

Map generated on 28 August 2020



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.