

# Vaccini antinfluenzali, risposte ed efficacia per fasce di età

2 Novembre 2018



Come riportato sul sito dell'ISS (Epicentro) [1] in Italia, ogni anno il **ministero della Salute** fornisce una panoramica sui **vaccini disponibili** e la loro **composizione aggiornata**, attraverso la Circolare sulla Prevenzione e **controllo dell'influenza**. [2]

I **vaccini influenzali** attualmente autorizzati per l'uso in Italia sono **inattivati, inattivati adiuvati e vivo attenuato (LAIV)**. I primi possono essere i cosiddetti **vaccini split** costituiti da virus frammentati e che contengono quindi **particelle virali disgregate ed altamente purificate**, o a sub-unità che contengono solo gli antigeni di superficie **emoagglutinina (HA)** e **neuraminidasi (NA)** purificati, mentre gli altri componenti virali vengono rimossi. Uno dei prodotti trivalenti inattivati contiene l'adiuvante **MF59**, un'emulsione olio-in-acqua composta da squalene. Gli altri prodotti inattivati **non contengono un adiuvante**.

Il vaccino **LAIV quadrivalente** viene somministrato con **spray intranasale** e autorizzato per l'uso in persone di età compresa tra 2 e 59 anni. In questa formulazione i ceppi influenzali sono vivi ma attenuati in modo da non causare influenza e sono adattati al freddo e sensibili alla temperatura, in modo che si replichino nella mucosa nasale piuttosto che nel tratto respiratorio inferiore.

Si sottolinea nella circolare che la vaccinazione è la forma più efficace di prevenzione dell'influenza. L'**Organizzazione Mondiale della Sanità** e il **Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19** riportano, tra gli obiettivi di copertura per la vaccinazione antinfluenzale, il 75% come obiettivo minimo perseguibile e il 95% come obiettivo ottimale negli ultrasessantacinquenni e nei gruppi a rischio.

Nonostante la vaccinazione venga riproposta annualmente con un'intensa campagna di sensibilizzazione, le **coperture vaccinali rimangono particolarmente basse** e gli studi che annualmente vengono pubblicati sull'efficacia della vaccinazione dimostrano la scarsissima efficacia di questo tipo di vaccino nel **proteggere dalla malattia i vaccinati**. Tale risultato può essere in parte spiegato con la rapida modificazione genetica dei virus influenzali che li rende capaci di evadere la risposta immunitaria stimolata attraverso la vaccinazione.

A febbraio 2018 la **Cochrane Collaboration** (iniziativa internazionale no-profit nata con lo scopo di raccogliere, valutare criticamente e diffondere le informazioni relative all'efficacia ed alla sicurezza degli interventi sanitari) ha pubblicato la revisione degli studi epidemiologici sull'efficacia della vaccinazione antinfluenzale per tre fasce di età: bambini sani (41 studi), adulti sani (52 studi) e ultrasessantacinquenni (8 studi). [3]

## RISULTATI:

### BAMBINI <sup>4</sup>

Incidenza nei bambini sani (3-16 anni)					
Vaccini a virus attenuati			Vaccini a virus inattivati		
vaccinati	Non vaccinati o placebo	Numero di vaccinati per bambino	vaccinati	Non vaccinati o placebo	Numero di vaccinati per bambino <sup>1</sup>
<b>Rischio di influenza</b> RR 0.22; 95% IC 0.11 a 0.41 evidenza di certezza moderata			<b>Rischio di influenza</b> RR 0.36, 95% IC 0.28 a 0.48 evidenza di certezza elevata		
4%	18%	7	11%	30%	5
<b>Rischio di ILI (malattia simil-influenzale) <sup>2</sup></b> RR 0.69, IC 95% da 0,60 a 0,80 evidenza di certezza bassa			<b>Rischio di ILI (malattia simil-influenzale)</b> RR 0.72, 95% IC 0.65 to 0.79 evidenza di certezza moderata		
12%	17%	20	20	28%	12

1. Numero di soggetti da vaccinare per evitare l'infezione in un soggetto
2. Sintomi ILI: mal di testa, alta temperatura, tosse, e dolore muscolare

E' segnalato nella revisione che i dati sulle conseguenze più gravi delle complicanze influenzali che hanno portato al ricovero in ospedale non erano disponibili e che i dati sugli eventi avversi non erano ben descritti negli studi disponibili. Non vi erano sufficienti informazioni disponibili per valutare l'assenteismo scolastico a causa di prove di certezza molto basse da uno studio, e non sono stati identificati dati sul tempo di lavoro perso dai genitori, ospedalizzazione, febbre o nausea.

Una marca di vaccino pandemico monovalente è stata associata ad un'improvvisa perdita di tono muscolare innescata dall'esperienza di un'emozione intensa (cataplessia) e ad un disturbo del sonno (narcolessia) nei bambini.

Solo pochi studi sono stati ben progettati e condotti e l'impatto degli studi ad **alto rischio di bias** variava tra i risultati valutati. L'influenza e l'otite media erano gli unici risultati in cui la fiducia nei risultati non era influenzata da bias.

#### ADULTI (16-65 anni)

Incidenza negli adulti sani (16-65 anni)		
Vaccini a virus inattivati		
vaccinati	Non vaccinati o placebo	Numero di vaccinati per adulto
<b>Rischio di influenza</b> RR 0,41, 95% IC da 0,36 a 0,47 evidenza di sicurezza moderata		
0,9%	2,3%	71
<b>Rischio di ILI (malattia simil-influenzale) <sup>2</sup></b> RR 0,84, IC 95% da 0,75 a 0,95 evidenza di certezza moderata		
18,1%	21,5%	29

La vaccinazione può portare a una lieve riduzione del rischio di ospedalizzazione negli adulti sani, dal 14,7% al 14,1%, e a una riduzione minima o nulla dei giorni di assenza dal lavoro (evidenza di certezza bassa). I vaccini inattivati causano un aumento della febbre dall'1,5% al 2,3%.

Effetti della vaccinazione nelle donne in gravidanza: la protezione contro l'influenza e ILI nelle madri e nei neonati era inferiore agli effetti osservati in altre popolazioni considerate nella recensione. Anche l'effetto protettivo della vaccinazione nelle donne in gravidanza e nei neonati è molto modesto. I vaccini aumentano il rischio di una serie di eventi avversi, incluso un lieve aumento della febbre, ma i tassi di nausea e vomito sono incerti. Non è stata trovata alcuna prova di un'associazione tra vaccinazione antinfluenzale ed eventi avversi gravi negli studi comparativi. Quindici studi randomizzati inclusi erano finanziati dall'industria (29%).

#### ANZIANI (oltre i 65 anni) [5]

Incidenza negli anziani (>65 anni)		
Vaccini a virus inattivati		
vaccinati	Non vaccinati o placebo	Numero di vaccinati per anziano
Rischio di influenza RR 0,42, 95% IC da 0,27 a 0,66, certezza di evidenza bassa		
2,4%	6%	30
Rischio di ILL (malattia simil-influenzale) <sup>2</sup> RR 0,59, 95% IC da 0,47 a 0,73, certezza di evidenza moderata		
3,5%	6%	42

La quantità di informazioni su polmonite e mortalità era limitata. I dati erano insufficienti per essere certi dell'effetto positivo dei vaccini sulla mortalità. Nessun caso di polmonite si è verificato in uno studio che ha analizzato questo dato e non sono stati riportati dati sui ricoveri ospedalieri. Non disponiamo di informazioni sufficienti per valutare i danni relativi alla febbre e alla nausea in questa popolazione.

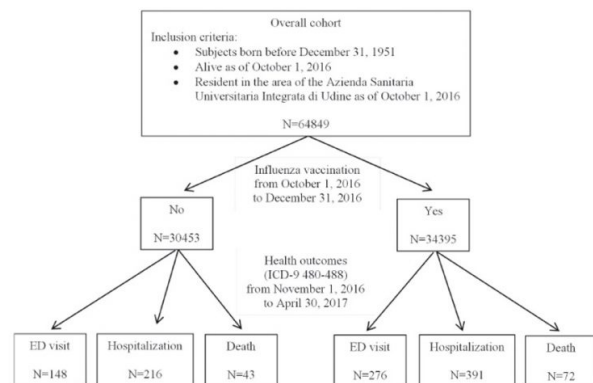
Le prove disponibili relative a complicanze sono di scarsa qualità, insufficienti o datate e non forniscono indicazioni chiare per la salute pubblica in merito alla sicurezza, efficacia o efficienza dei vaccini antinfluenzali per le persone di età pari o superiore a 65 anni. L'impatto dei vaccini antinfluenzali nelle persone anziane è modesto, indipendentemente dall'impostazione, dall'esito, dalla popolazione e dalla progettazione dello studio.

Da quanto riportato da questa recensione, si può concludere che gli studi revisionati non erano in grado di fornire dati sufficienti per definire l'incidenza delle reazioni avverse e delle complicanze e, nel caso degli anziani, la riduzione della mortalità per le conseguenze dell'influenza. Complessivamente, l'efficacia per i tre gruppi di età è piuttosto modesta e attribuibile alla scarsa capacità protettiva del vaccino nei vaccinati; anche per l'efficacia molte informazioni necessarie per quantificarla sono carenti o assenti. Quindi i dati revisionati si possono considerare non conclusivi riguardo il reale beneficio della vaccinazione antinfluenzale o, al massimo, sembrano indicare un effetto protettivo di entità estremamente ridotta.

La scarsa efficacia della vaccinazione antinfluenzale è stata confermata anche in un recente studio pubblicato dall'**Istituto Superiore di Sanità**, "Influenza vaccine effectiveness in an Italian elderly population during the 2016-2017 season", (marzo 2018), nel quale è stata analizzata una coorte di 64854 soggetti anziani, a cui è stato somministrato il vaccino antinfluenzale nella stagione 2016-17 nel 53,0% dei soggetti. La frequenza della vaccinazione aumenta con l'aumentare dell'età, da meno del 40% in soggetti da 65-69 anni a quasi il 70% in quelli  $\geq 80$  anni, ed era più probabile tra le donne che tra gli uomini. La comorbilità era, in media, più alta tra i soggetti vaccinati rispetto agli altri (quindi anziani con

più patologie a rischio erano più propensi ad aderire alla raccomandazione medica). Soggetti che sono stati vaccinati contro il pneumococco sono stati vaccinati contro l'influenza molto più frequentemente rispetto agli altri.

Nella seguente figura sono riportati i risultati dell'elaborazione statistica:



E nella seguente tabella, l'associazione tra vaccinazione antinfluenzale e visite al pronto soccorso (ED), ospedalizzazioni e decessi dovuti ad influenza e polmonite (ICD-9 480-488) nella stagione influenzale 2016-17 nella zona di Udine, Italia. I risultati sono corretti per l'effetto dell'età e della presenza di comorbidità.

	Outcome		
	ED visit HR (95% CI)	Hospitalization HR (95% CI)	Death HR (95% CI)
Influenza vaccination (any vs no vaccination)	1.13 (0.91-1.40)	1.11 (0.93-1.33)	1.05 (0.70-1.58)
Influenza vaccination (intradermal vs no vaccination)	1.11 (0.95-1.48)	1.11 (0.92-1.34)	1.02 (0.67-1.54)
Influenza vaccination (tetravalent vs no vaccination)	0.81 (0.46-1.41)	1.47 (1.00-2.15)	1.12 (1.03-1.54)

Come si può notare l'efficacia della vaccinazione è stata praticamente nulla, con addirittura un aumento statisticamente significativo di ricoveri e decessi tra il gruppo dei vaccinati, rispetto ai non vaccinati, per i soggetti che hanno ricevuto il vaccino tetravalente. Infatti, la vaccinazione tetravalente è quella che presenta il rischio più alto, con un aumento medio del 47% (da 0% a ben 215%) di ricoveri per complicanze (influenza e polmoniti) e del 12% di decessi (dal 3% al 54%). Un limite importante di questo studio è di aver considerato come cause di morte solo l'influenza e la polmonite, senza dare riferimenti riguardo il numero totale di morti e per quali altre cause. Non ci sono dati relativi all'incidenza di reazioni avverse postvaccinali.

Ne segue che sulla base di questi dati il vaccino antinfluenzale, e in particolare il **tetravalente**, oltre a non essere efficace, presenta addirittura un'associazione con il rischio di ricoveri e di decessi.

In Italia l'influenza A (H3N2) è stata rilevata nell'88% del campione positivo raccolto nella stagione 2016-17. In questa popolazione virale sono stati identificati diversi cluster caratterizzati da sostituzioni amminoacidiche nell'emoagglutinina HA, in particolare le sostituzioni N121K, T135K e I140M, che si ritiene siano responsabili del calo dell'efficacia del vaccino per la stagione 2016-17 osservata tra alcune popolazioni anziane nord-europee.

**Loretta Bolgan\***

*\*Dottore in chimica e tecnologie farmaceutiche, con dottorato in scienze farmaceutiche ad Harvard medical school Boston. Ha lavorato nel settore dell'industria farmaceutica dove si è occupata di registrazione e sviluppo di progetti di ricerca in ambito oncologico.*

*Consulente di parte legge 210/92, inquinamento ambientale e malattie professionali, ha partecipato all'ultima Commissione parlamentare d'inchiesta sull'uranio impoverito nel gruppo vaccini. Attuale consulente per l'Ordine Nazionale dei Biologi per la tossicologia dei farmaci e dei vaccini, si occupa anche di nutrizione e terapie complementari.*

*Per le traduzioni dall'inglese, si ringraziano Viviana Mioranza, Giuditta Fagnani e Valentina Sbrana del Cli.Va.*

---

## NOTE E BIGLIOGRAFIA

[1] <http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/VacciniDisponibili.asp>

[2] Circolare “Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019”

<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?>

[anno=2018&codLeg=64381&parte=1%20&serie=null](http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=64381&parte=1%20&serie=null)

[3] **Raccolta ed analisi dei dati**

Gli autori delle revisioni hanno valutato in modo indipendente il rischio di errore e hanno estratto i dati. E' stato usato GRADE per valutare la certezza dell'evidenza per i principali esiti di influenza, malattia simil-influenzale (ILI), complicanze (ospedalizzazione, infezione all'orecchio) e eventi avversi. A causa della variazione dei rischi nel gruppo di controllo per l'influenza e ILI, gli effetti assoluti sono riportati come rischio mediano del gruppo di controllo e i numeri necessari per vaccinare (NNV) sono riportati di conseguenza. Per gli altri risultati si utilizzano i rischi aggregati del gruppo di controllo.

[4] Gli studi sono stati condotti su singole stagioni di influenza negli Stati Uniti, Europa occidentale, Russia e Bangladesh tra il 1984 e il 2013. Il limitare le analisi a studi a basso rischio di bias ha mostrato che

l'influenza e l'otite media erano gli unici risultati in cui l'impatto del bias era trascurabile. La variabilità nella progettazione e nel reporting ha ostacolato la meta-analisi degli esiti dannosi.

#### [5] Raccolta e analisi dei dati

Gli autori delle revisioni hanno valutato in modo indipendente il rischio di bias e i dati ottenuti. Abbiamo valutato la certezza dell'evidenza con GRADE per i principali esiti di influenza, ILI, complicazioni (ospedalizzazione, polmonite) e eventi avversi. Abbiamo presentato i rischi aggregati del gruppo di controllo per illustrare l'effetto in termini assoluti. Li abbiamo usati come base per calcolare il numero necessario per vaccinare e prevenire un caso di ciascun evento per esiti di influenza e ILI. Gli studi sono stati condotti in ambito comunitario e residenziale in Europa e negli Stati Uniti tra il 1965 e il 2000.

---

#### ALLEGATI:

Clicca qui per scaricare: [Cochrane Database Systematic Reviews](#)

Clicca qui per scaricare: [Influenza vaccine effectiveness](#)

Clicca qui per scaricare: [Vaccines for preventing influenza in healthy adults \(Review\)](#)

Clicca qui per scaricare: [Vaccines for preventing influenza in healthy children \(Review\)](#)

Clicca qui per scaricare: [Vaccines for preventing influenza in the elderly \(Review\)](#)

---

---