

Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review

Valutazione dell'efficacia e l'efficienza dei vaccini influenzali nei bambini sani: revisione sistematica

T Jefferson, S Smith, V Demicheli, A Harnden, A Rivetti, C Di Pietrantonj

Sommario

Premessa Abbiamo mirato a valutare le prove di efficacia e efficienza dei vaccini influenzali vivi attenuati e inattivati nei bambini fino a 16 anni di età.

Metodi Abbiamo esaminato la Biblioteca Cochrane, MEDLINE, EMBASE Biological Abstracts e Science Citation Index da giugno 2004, in qualsiasi lingua, e contattato produttori di vaccini e autori di studi pertinenti per identificare ulteriori dati. Abbiamo incluso studi randomizzati, di coorte e casi di controllo confrontando l'efficacia dei vaccini contro l'influenza (riduzione dei casi confermati in laboratorio), l'efficienza dei vaccini contro la malattia simil-influenzale (riduzione dei casi sintomatici), o entrambi, con il placebo o nessun intervento. Abbiamo analizzato i seguenti risultati: influenza, malattia simil-influenzale, ricoveri, assenze scolastiche, complicazioni e trasmissione secondaria.

Risultati Sono stati inclusi 14 studi controllati randomizzati, otto studi di coorte, uno studio caso-controllo e uno studio randomizzato controllato sull'uso intraepidemico dei vaccini. I vaccini influenzali vivi attenuati hanno un'efficacia del 79% e un'efficacia del 38% nei bambini di età superiore ai 2 anni rispetto al placebo o all'immunizzazione. I vaccini inattivati avevano un'efficacia inferiore (65%) rispetto ai vaccini vivi attenuati e nei bambini di età pari o inferiore a 2 anni avevano effetti simili sul placebo. L'efficacia dei vaccini inattivati era di circa il 28% nei bambini di età superiore ai 2 anni.

I vaccini erano efficaci nel ridurre le assenze scolastiche lunghe (rischio relativo 0-14 [95% CI 0.07-0.27]). Studi che valutano gli effetti dei vaccini contro i casi secondari, malattia del tratto respiratorio inferiore, otite media acuta e degenza ospedaliera non ha suggerito alcuna differenza con il placebo o la cura standard, ma mancava di potere statistico.

Interpretazione I vaccini contro l'influenza (in particolare i vaccini vivi attenuati a due dosi) sono efficaci nei bambini di età superiore a 2 anni. L'efficacia e l'efficienza dei vaccini differiscono notevolmente. Solo due piccoli studi hanno valutato gli effetti dei vaccini antinfluenzali sui ricoveri ospedalieri e nessuno studio ha valutato riduzioni della mortalità, gravi complicanze e trasmissione di influenza da parte della comunità.

Se l'immunizzazione antinfluenzale nei bambini deve essere raccomandata come politica di sanità pubblica, sono urgentemente necessari studi su vasta scala che valutino esiti così importanti e intraprendano confronti diretti tra i vaccini.

Introduzione

Gli sforzi per prevenire la diffusione annuale dell'influenza si sono concentrati sull'uso dei vaccini. Fino ad ora, le campagne di vaccinazione e la copertura hanno preso di mira persone di 65 anni o più. In una situazione non pandemica, la scelta della strategia preventiva consiste nell'immunizzazione di determinate categorie di popolazione, ad esempio bambini, anziani, individui con patologie croniche, operatori sanitari o l'intera popolazione.

L'American Academy of Paediatrics e il US Centers for Disease Control and Prevention's Advisory Committee on Immunization Practices¹ (Comitato Consultivo per le Vaccinazioni dei Centri Statunitensi per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie) hanno raccomandato che l'immunizzazione dell'influenza dei bambini di età compresa tra 6 e 23 mesi debba essere istituita come misura di salute pubblica a partire dalla stagione influenzale 2004-05. Una dichiarazione del maggio 2004 del Advisory Committee on Immunization Practices (Comitato Consultivo sulle Pratiche di Immunizzazione) intitolata *Prevention and Control of Influenza*² (Prevenzione e Controllo dell'Influenza) raccomanda inoltre che le persone a stretto contatto con bambini di età compresa tra 0 e 23 mesi debbano essere immunizzate.

In Canada, il National Advisory Committee on Immunization³ (Comitato Consultivo Nazionale sull'immunizzazione) ha seguito l'esempio nel febbraio 2004. Gli argomenti principali per l'estensione dell'immunizzazione ai bambini sani di età compresa tra 6 e 23 mesi⁴⁻⁶ e quelli che frequentano la scuola^{6,7} includono la riduzione di: il numero di pazienti con influenza; il numero di ricoveri in eccesso; la mortalità delle persone anziane in famiglie con bambini; contatti di assistenza sanitaria (ad esempio, medici di famiglia); il numero di prescrizioni di antibiotici; e l'assenteismo per i bambini e i conviventi.

Il logico processo decisionale sulla prevenzione dell'influenza è complicato dall'assenza di previsioni attendibili sull'effetto del virus e dalle incertezze sugli effetti dei vaccini nei diversi gruppi di età.

In una revisione Cochrane dei vaccini antinfluenzali negli adulti sani⁸, è stata osservata una notevole differenza tra l'efficacia contro l'influenza (riduzione dei casi confermati in laboratorio) e l'efficacia contro le malattie simil-influenzali (riduzione dei casi sintomatici) dei vaccini. Una valutazione accurata dell'efficacia e dell'efficienza dei vaccini influenzali è essenziale per consentire una scelta ragionata tra strategie alternative.

Abbiamo mirato a identificare e valutare gli studi comparativi che valutano l'efficacia e l'efficienza dei vaccini influenzali in bambini sani di età inferiore ai 16 anni.

Il nostro articolo fa parte di una prossima revisione Cochrane più ampia che include prove di sicurezza dei vaccini.⁹

Metodi

Ricerche

Per identificare le relazioni degli studi e le revisioni sistematiche, abbiamo cercato nei seguenti database elettronici fino alla fine di maggio 2004: la Cochrane Library, incluso il database Cochrane delle revisioni sistematiche, il NHS Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness e il Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); MEDLINE (OVID, from January, 1966); EMBASE (Dialog', 1974-79; SilverPlatter, from 1980); Biological Abstracts (SilverPlatter, from 1969); and Science Citation Index (Web of Science, from 1974).

Abbiamo intrapreso ricerche in qualsiasi lingua.

Il dettaglio della strategia di ricerca è disponibile in webappendix 1 (<http://image.thelancet.com/extras/04art9306webappendix1.pdf>).

Per identificare ulteriori studi pubblicati e non pubblicati, abbiamo cercato l'indice di citazione scientifica per identificare gli articoli che citano studi rilevanti. Abbiamo anche inserito questi studi in PubMed e utilizzato la funzione Articoli correlati. Abbiamo valutato le bibliografie di tutti gli articoli pertinenti ottenuti e le eventuali recensioni pubblicate per ulteriori studi. Per eventuali chiarimenti abbiamo contattato produttori di vaccini stessi o i corrispondenti autori di studi.

Selezione

Abbiamo selezionato studi clinici randomizzati, studi di coorte e studi caso-controllo (webappendix 2; <http://image.thelancet.com/extras/04art9306webappendix2.Pdf>) per la valutazione dell'immunizzazione di bambini di età pari o inferiore a 16 anni in qualsiasi posizione geografica con qualsiasi vaccino antinfluenzale somministrato indipendentemente, in qualsiasi dose, preparazione o programma temporale, rispetto al placebo o senza alcun intervento.

Abbiamo deciso di includere prove da studi comparativi non randomizzati per migliorare la rilevanza della revisione.

Abbiamo considerato le seguenti misure primarie di esito nella selezione degli studi: efficacia preventiva ed efficienza; casi di influenza confermati dall'isolamento virale, supporto sierologico, qualsiasi altro tipo di test di laboratorio per l'identificazione virale (casi di influenza) o una combinazione di questi; casi di malattia simil-influenzale entro 1 anno dall'immunizzazione; ricoveri per malattia simil-influenzale o influenza; morti (a causa di malattie simil-influenzali o influenza); e ogni altro indicatore diretto o indiretto dell'impatto della malattia. Non abbiamo considerato i dati degli esiti sierologici perché il nostro obiettivo era quello di valutare le prove dell'impatto dell'immunizzazione sulla salute pubblica.

Estrazione dei dati e valutazione della validità dello studio

Due di noi (SS e AR) hanno applicato indipendentemente i criteri di inclusione a tutti gli articoli identificati e recuperati e quindi hanno estratto i dati dagli studi inclusi sui moduli standard del Cochrane Vaccines Field. La procedura è stata supervisionata e arbitrata da TJ e VD.

Abbiamo valutato la qualità metodologica per studi randomizzati controllati con criteri tratti dal manuale dei revisori Cochrane.¹⁰ Abbiamo valutato studi secondo la randomizzazione, la generazione della sequenza e dell'occultamento di assegnazione, gli studi in cieco e degli studi successivi. Abbiamo valutato la qualità degli studi non randomizzati in relazione alla presenza di possibili fattori confondenti. Abbiamo usato le scale di Newcastle-Ottawa per valutare gli studi.¹¹

A causa della scarsità di prove empiriche sull'effetto che la qualità metodologica ha sui risultati di studi non randomizzati, abbiamo utilizzato la qualità in fase di analisi come mezzo di interpretazione dei risultati intraprendendo un'analisi a sensibilità graduale. I dettagli completi sulla valutazione della qualità sono disponibili dall'autore corrispondente.

Abbiamo inserito i dati estratti nel software Cochrane RevMan (versione 4.2, Cochrane Collaboration, Oxford, UK). L'aggregazione dei dati dipendeva dalla sensibilità e dall'omogeneità delle definizioni di esposizione, popolazioni e risultati utilizzati. Quando gli studi erano omogenei, eseguivamo una meta-analisi all'interno di ciascuna categoria di progetto. Abbiamo riassunto le stime di efficienza ed efficacia come rischio relativo con 95% CIs. L'efficacia del vaccino assoluto è stata calcolata come 1 meno il rischio relativo ed espressa in percentuale.

Abbiamo intrapreso un'analisi sensoriale graduale escludendo gli studi fatti nell'ex Unione Sovietica dalla nostra meta-analisi. Abbiamo anche fatto un'analisi per sottogruppi quando erano disponibili i dati per tipo di vaccino somministrato, età degli individui e specificità delle definizioni dei risultati.

La stratificazione dell'età (≤ 2 anni, ≤ 6 anni e >6 anni) indica la stratificazione più comune riportata negli studi inclusi. Per valutare l'effetto sull'eterogeneità statistica, abbiamo calcolato I^2 per ogni stima aggregata.¹² Questa statistica può essere interpretata come la proporzione della variazione totale tra le stime dell'effetto che è attribuibile all'eterogeneità piuttosto che all'errore di campionamento ed è intrinsecamente indipendente dal numero di studi. Quando I^2 è inferiore al 30%, c'è poca preoccupazione sull'eterogeneità statistica.¹²⁻¹⁴ Abbiamo usato modelli a effetti casuali per spiegare la varianza di studio nelle nostre scoperte.¹⁵

Ruolo della fonte di finanziamento

Lo sponsor non ha avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella raccolta dei dati, nell'analisi dei dati, nell'interpretazione dei dati o nella stesura del rapporto. L'autore aveva pieno accesso a tutti i dati dello studio e aveva la responsabilità finale della decisione di presentare per la pubblicazione.

Risultati

Dai 1204 titoli identificati dalle nostre ricerche, abbiamo selezionato e recuperato 125 rapporti di studi che potevano soddisfare i criteri di inclusione (figura 1). 100 rapporti sono stati esclusi. Il motivo più frequente di esclusione era la mancanza di controlli indipendenti ($n = 29$) e di progettazione non comparativa ($n = 15$). Un elenco completo con motivi di esclusione è disponibile su richiesta da parte dell'autore.

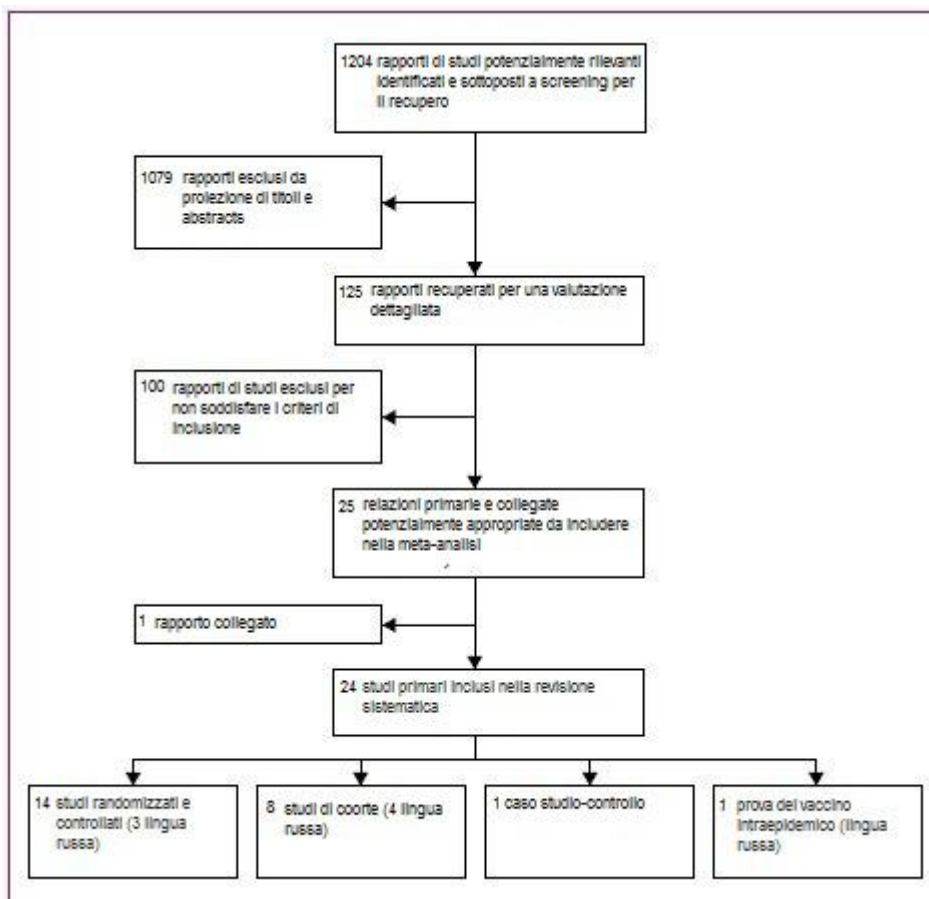


Figura 1: flusso degli studi analizzati

La tabella 1 fornisce una sinossi degli studi inclusi. Delle 25 segnalazioni incluse, 14 erano di studi randomizzati controllati;¹⁶⁻²⁹ abbiamo anche identificato uno studio randomizzato sull'uso intraepidémico di vaccino vivo somministrato per via orale.³⁰ Nove segnalazioni erano di otto studi di coorte;³¹⁻³⁹ un rapporto³² era una rianalisi di uno studio precedente³¹ con ulteriori dati,

e quindi abbiamo considerato le pubblicazioni due relazioni dello stesso studio. Una relazione riguardava uno studio caso-controllo.⁴⁰ Tre degli studi randomizzati^{22,29,30} e cinque rapporti di studi di coorte^{31-34,39} sono stati tradotti dal russo. Due di questi³¹⁻³³ sono stati classificati come studi di coorte perché la randomizzazione non era stata menzionata nel testo.

In sei studi randomizzati, controllati con placebo, l'influenza è stata segnalata come una misura del risultato (denominatore combinato 5052)^{17-20,23,24} Altri risultati erano malattia simil-influenzale in quattro rapporti (93 023),^{16,20,23,28} sintomi dell'infezione delle alte vie respiratorie in altri quattro (29 498),^{20,22,23,28} casi secondari (infettati da contatti) in uno (123), 23 assenze dalla scuola in un altro (550),²⁵ malattia del tratto respiratorio inferiore in due (1550),^{18,20} otite media acuta in tre (2298),^{18,20,24} e conseguenze dell'otite media acuta in uno (765).²⁴ Nessuno dei tre studi randomizzati controllati con un gruppo senza intervento aveva influenza come misura del risultato. Una malattia simil-influenzale era un risultato in due rapporti (denominatore combinato 67 324),^{21,29} assenze da scuola per più di 4 giorni e otite media acuta erano risultati in uno studio (344),²¹ e impatto socioeconomico (malattia respiratoria febbrile, numero di giorni in ospedale e giorni scolastici persi) è stato il risultato in un altro rapporto (303).²⁶ L'influenza era una misura del risultato per quattro studi di coorte (denominatore combinato 1912)^{33,36-38} e la malattia simil-influenzale era uno su sei studi (8593).^{31-36,39} Nella valutazione di validità, due studi hanno ottenuto un punteggio elevato per tutti i criteri.^{17,24} Nove prove avevano una randomizzazione adeguata^{17-19,21,24-26,28,30} e nei restanti sei, la randomizzazione era inadeguata o non chiara. L'allocazione è stata nascosta adeguatamente in sei degli studi controllati con placebo.^{16,17,19,23,24,27} Otto studi hanno documentato perdite da follow-up^{17,19,20,23-25,28,30} e dati sufficienti sono stati forniti in questi rapporti per permetterci di intraprendere analisi intention-to-treat (ITT - analisi dei risultati di un esperimento che si basa sull'assegnazione iniziale del trattamento e non sul trattamento eventualmente ricevuto). Due studi di coorte hanno ottenuto un punteggio elevato su tutti gli item.^{33,37} Lo studio caso-controllo è stato adeguatamente intrapreso e segnalato ma non sono stati forniti odds ratio (Odds Ratio è la misura dell'associazione tra due fattori, per esempio tra un fattore di rischio e una malattia).⁴⁰

	Study design	Vaccine type	Control
Alexandrova 1986 ¹⁴	RCT	Live	Placebo
Belshe 1998 ²⁷	RCT	Live	Placebo
Belshe 2000 ²⁸	RCT	Live	Placebo
Beutner 1979 ²⁰	RCT	Live and inactivated	Placebo
Clover 1991 ²⁵	RCT	Live and inactivated	Placebo
Colombo 2001 ²¹	RCT	Inactivated	No intervention
Grigor'eva 2002 ³²	RCT	Live	Placebo
Gruber 1990 ²¹	RCT	Live and inactivated	Placebo
Hoberman 2003 ²⁴	RCT	Inactivated	Placebo
Khan 1996 ⁶	RCT	Live and inactivated	Placebo
Principi 2003 ⁶	RCT	Inactivated	No intervention
Rudenko 1993 ²⁷	RCT	Live and inactivated	Placebo
Rudenko 1996 ²⁸	RCT	Live	Placebo
Rudenko 1996 ²⁹	RCT	Live	No intervention
Slepushkin 1974 ³⁸	RCT (intraepidemic)	Live	Unclear
Bashlieva 1986 ^{†33} and Chumakov 1987 ^{†37}	Cohort study	Inactivated	Placebo
Burtseva 1991 ^{†33}	Cohort study	Live and inactivated	Placebo
Ef'shina 2000 ^{*34}	Cohort study	Inactivated	No intervention
Jianping 1999 ³⁵	Cohort study	Inactivated	No intervention
Kawai 2003 ³⁶	Cohort study	Inactivated	No intervention
Maeda 2002 ³⁷	Cohort study	Inactivated	No intervention
Maeda 2004 ³⁸	Cohort study	Inactivated	No intervention
Slobodniuk 2002 ^{*39}	Cohort study	Inactivated	No intervention
Hirota 1992 ⁴⁰	Case-control	Inactivated	

RCT= randomised controlled trial. *Translated from Russian. †Classified as cohort study because randomisation not referred to in text.

Table 1: Included studies

Tabella 1: studi analizzati

Abbiamo effettuato cinque principali confronti nella nostra meta-analisi: tre prove incluse da studi randomizzati controllati (confronti 1-3) e due dati da studi di coorte. I confronti 1 e 4 hanno incluso i risultati per i vaccini vivi attenuati, mentre i confronti 2 e 5 hanno utilizzato i dati per i vaccini inattivati. Tutti i comparatori erano placebo o nessun intervento e i confronti 1, 2, 4 e 5 sono stati stratificati per gruppi di età disponibili e tipo di esito (influenza, confronti 1, 2, 4, 5; malattia simil-influenzale, confronti 1a, 2a, 4a, 5a). Il confronto 3 includeva i dati relativi ai risultati di impatto (casi secondari, assenze scolastiche, malattia del tratto respiratorio inferiore, otite media acuta e sue conseguenze e degenza ospedaliera). A causa della scarsità di dati (la maggior parte dei risultati è stata riportata solo da uno o due studi), non è stato possibile stabilire un'età o una stratificazione per il confronto 3. La figura 2 illustra la valutazione dell'efficacia del vaccino. Nel confronto 1, i vaccini vivi attenuati avevano un'efficacia complessiva del 79%, sebbene non siano stati registrati dati utilizzabili in bambini di età pari o inferiore a 2 anni. In uno studio su 1602 bambini di età 15-71 mesi, le stime di efficacia del vaccino sono state riportate nella sezione di discussione dell'86% (95% IC 65-94) in bambini di 1 anno e 96% (86-99) in bambini di 2 anni.¹⁷ Senza una ripartizione per età questi dati non possono essere inclusi nella meta-analisi. Il confronto 2 ha mostrato che i vaccini inattivati avevano un'efficacia del 65%, che è un valore inferiore a quello dei vaccini vivi attenuati, sebbene la differenza non sia significativa. Nei bambini di età pari o inferiore a 2 anni, i vaccini inattivati non erano più efficaci del placebo (24%), sebbene questa osservazione fosse basata su un piccolo studio.²⁴ Nel confronto 4, i vaccini vivi attenuati erano efficaci al 44%, sebbene questa osservazione fosse basata ancora una volta sui risultati di un piccolo studio.³³ Il confronto 5 ha mostrato che i vaccini inattivati avevano un'efficacia del 64% nei bambini di età superiore ai 6 anni, del 66% in quelli di 6 anni o più giovani e non erano migliori del placebo (37%) nei bambini di 2 anni o più giovani.

La figura 2 delinea anche la valutazione dell'efficacia del vaccino. Nella comparazione 1a, i vaccini vivi attenuati avevano il 38% di efficacia complessiva, ma non abbiamo trovato prove nei bambini di età pari o inferiore a 2 anni. Il confronto 2a ha mostrato che i vaccini inattivati avevano il 28% di efficacia complessiva; ancora una volta, non abbiamo trovato prove nei bambini di età pari o inferiore a 2 anni. Nel confronto 4a, i vaccini vivi attenuati non erano efficaci nei bambini di età superiore ai 6 anni, sebbene questa osservazione fosse basata su uno studio.³³ Non abbiamo trovato prove per questo confronto negli altri gruppi di età. Il confronto 5a ha mostrato che i vaccini inattivati hanno un'efficacia complessiva del 57%, ma ancora una volta non siamo riusciti a trovare dati nei bambini di 2 anni o più giovani. Questi vaccini non sono efficaci nei bambini di età pari o inferiore a 6 anni, ma in quelli di età superiore a 6 anni, erano efficaci al 58%.

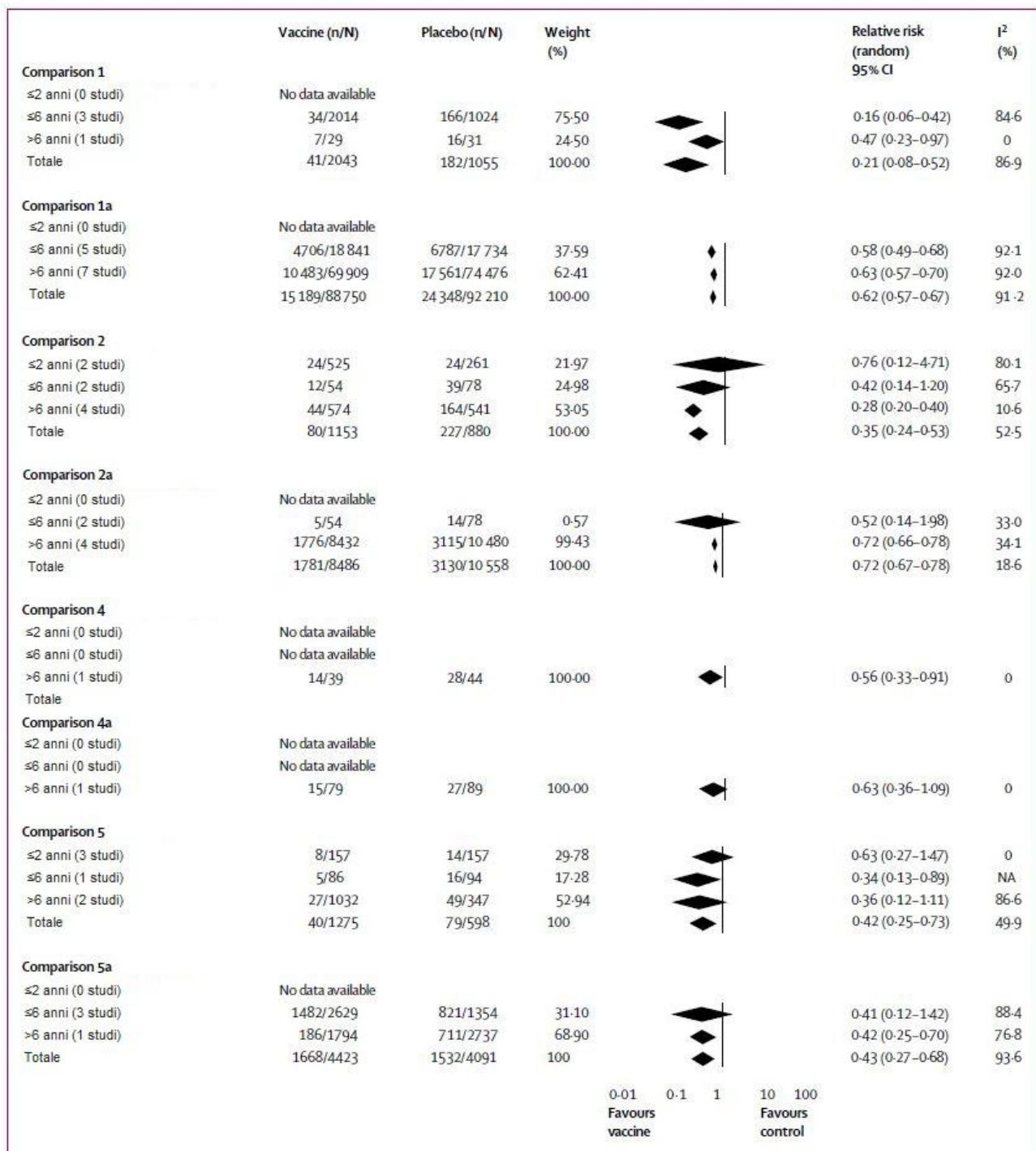


Figure 2: Vaccino influenzale vivo attenuato e inattivato comparato con placebo o nessun intervento per età e per piano di studio

NA=Non Applicabile.

Lo studio caso-controllo ha testato l'efficacia contro la malattia simil-influenzale di un vaccino inattivato durante un focolaio in 803 bambini di età compresa tra 6 e 12 anni.⁴⁰ Il vaccino era ben bilanciato antigenicamente con il ceppo circolante e la sua somministrazione era inversamente associata al rischio di malattia simil-influenzale grave ma non lieve.

La figura 3 illustra la valutazione delle prove degli studi randomizzati controllati dell'efficacia del vaccino sui risultati di impatto. I vaccini erano significativamente più efficaci del placebo o nessun intervento nella riduzione delle assenze scolastiche, ma entrambe le osservazioni si basavano su uno studio.^{21,25} In un terzo studio,²⁶ un calo significativo nei giorni di scuola mancati dai bambini immunizzati rispetto a quelli non trattati è stato registrato. Gli effetti dei vaccini su tutti gli altri esiti (casi secondari, malattia del tratto respiratorio inferiore, otite media

acuta e sue conseguenze e degenza ospedaliera) non differivano significativamente da quelli del placebo o di nessun intervento (figura 3).

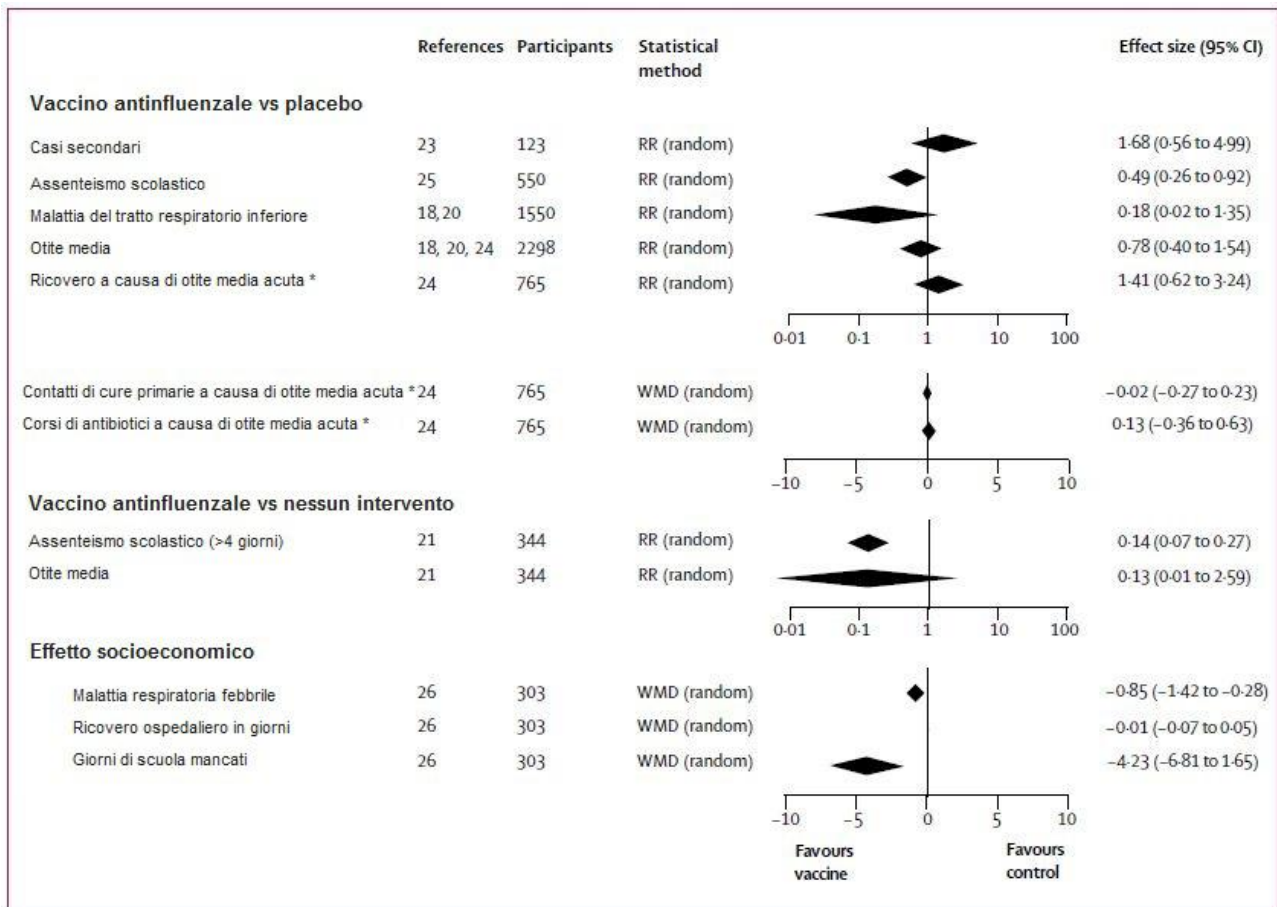


Figura 3: vaccino antinfluenzale vs placebo o nessun intervento
 RR (random)= rischio relativo (modello effetto random). WMD (random)=weight mean difference (modello effetto random). *Vaccino inattivato, due dosi.

Il confronto tra l'efficacia dei modelli a dose singola e a due dosi di vaccini vivi attenuati rispetto al placebo ha favorito il programma a due dosi (efficacia 73%^{17,18,20,23} vs 93%¹⁷), sebbene la stima per il programma a due dosi sia basata su uno solo studio. In tutti gli studi sui vaccini inattivati è stato utilizzato un programma a dose singola.^{19,20,23,24}. I dati di raggruppamento per tutte le fasce d'età non hanno fatto alcuna differenza nelle nostre conclusioni.

La Tabella 2 mostra i risultati della progressiva sensibilità dell'analisi. Tutti i confronti, ad eccezione dei confronti 1 e 2, erano sensibili all'esclusione delle prove dagli studi fatti nell'ex URSS. Nel confronto 1a, l'esclusione di sei set di dati indipendenti ha reso la stima dell'efficacia non significativa nei bambini di età superiore ai 6 anni, ma ha aumentato l'efficacia totale dal 38% al 67%. Nel confronto 2a, le stime di efficacia per i bambini di età superiore ai 6 anni non sono state significativamente influenzate, ma sono aumentate dal 28% al 76%. I confronti 4 e 4a sono stati spopolati dalla rimozione di un set di dati in ogni strato. Nel confronto 5, la stima non significativa del 64% per i bambini di età superiore a 6 anni è diventata significativa (80%), mentre nel confronto 5a, le stime per quelli di età superiore a 6 anni (58%) sono rimaste significative ma aumentate di dimensioni (90%).

	Rischio relativo (casuale) [IC al 95%] senza studi russi	Numero di serie di dati indipendenti	Rischio relativo (casuale) [IC 95%] per tutti gli studi	Numero di serie di dati indipendenti
Confronto 1 - vaccino vivo vs placebo o nessun intervento (per gruppi di età) per influenza (prove da RCTs)				
≤2 anni
≤6 anni	0.16 (0.06-0.42)	3	0.16 (0.06-0.42)	3
>6 anni	0.47 (0.23-0.97)	1	0.47 (0.23-0.97)	1
Totale	0.21 (0.08-0.52)	4	0.21 (0.08-0.52)	4
Confronto 1a - vaccino vivo vs placebo o nessun intervento (per gruppi di età) per malattia simil-influenzale (prove da RCTs)				
≤2 anni
≤6 anni	0.34 (0.23-0.52)	2	0.58 (0.49-0.68)	5
>6 anni	0.12 (0.01 - 2.11)*	1	0.63 (0.57-0.70)	7
Totale	0.33 (0.22-0.51)†	3	0.62 (0.57-0.67)	12
Confronto 2 - vaccino inattivato vs placebo o nessun intervento (per gruppi di età) per influenza (prove da RCTs)				
≤2 anni	0.76 (0.12-4.71)	2	0.76 (0.12-4.71)	2
≤6 anni	0.42 (0.14-1.20)	2	0.42 (0.14-1.20)	2
>6 anni	0.28 (0.20-0.40)	4	0.28 (0.20-0.40)	4
Totale	0.35 (0.24-0.53)	8	0.35 (0.24-0.53)	8
Confronto 2a - vaccino inattivato vs placebo o nessun intervento (per gruppi di età) per malattia simil-influenzale (prove da RCTs)				
≤2 anni
≤6 anni	0.52 (0.14-1.98)	2	0.52 (0.14-1.98)	2
>6 anni	0.24 (0.08-0.70)†	2	0.72 (0.66-0.78)	4
Totale	0.38 (0.19-0.80)†	4	0.72 (0.67-0.78)†	6
Confronto 4 - vaccino vivo attenuato vs placebo o nessun intervento (per gruppi di età) per influenza (prove da studi di coorte)				
≤2 anni
≤6 anni
>6 anni	No studies	..	0.56 (0.33-0.91)	1
Confronto 4a - vaccino vivo attenuato vs placebo o nessun intervento (per gruppi di età) per malattia simil-influenzale (prove da studi di coorte)				
≤2 anni
≤6 anni
>6 anni	No studies	..	0.63 (0.36-1.09)	1
Confronto 5 - vaccino vivo inattivato vs placebo o nessun intervento (per gruppi di età) per influenza (prove da studi di coorte)				
≤2 anni	0.63 (0.27-1.47)	3	0.63 (0.27-1.47)	3
≤6 anni	0.34(0.13-0.89)	1	0.34(0.13-0.89)	1
>6 anni	0.20 (0.10-0.39)*	1	0.36 (0.12-1.11)	2
Totale	0.36 (0.19-0.66)	5	0.42 (0.25-0.73)	6
Confronto 5a - vaccino vivo inattivato vs placebo o nessun intervento (per gruppi di età) per malattia simil-influenzale (prove da studi di coorte)				
≤2 anni
≤6 anni	0.24 (0.12-0.47)†	1	0.41 (0.12-1.42)	3
>6 anni	0.10 (0.05-0.21)†	1	0.42 (0.25-0.70)	6
Totale	0.16 (0.08-0.31)†	2	0.43 (0.27-0.68)	9

*Cambiamento significativo. † Possibile cambiamento rilevanza decisionale

Tabella 2: sensibilità dell'analisi

Discussione

Abbiamo dimostrato che i vaccini influenzali vivi attenuati hanno una buona efficacia ma bassa efficienza nei bambini di età superiore ai 2 anni. Questi vaccini potrebbero essere adeguati nel controllare un'epidemia scolastica; tuttavia, non sono autorizzati per l'uso nei bambini di età inferiore ai 2 anni. I vaccini inattivati avevano un'efficacia inferiore rispetto ai vaccini vivi attenuati e nei bambini di età pari o inferiore a 2 anni avevano effetti simili al placebo. La loro efficienza era bassa nei bambini di età superiore a 2 anni; non abbiamo trovato prove per i 2 anni o più giovani. Le nostre conclusioni sui vaccini inattivati si basano su oltre 18 000 osservazioni provenienti da studi randomizzati. I risultati degli studi di coorte (5910 osservazioni) hanno suggerito che i vaccini inattivati avevano un'efficacia ed un'efficienza elevate nei bambini di età superiore ai 6 anni, ma in quelli di età inferiore ai 2 anni l'efficacia non era migliore di quella del placebo e non sono state riscontrate prove della loro efficienza. Le differenze tra efficacia ed efficienza dei vaccini non devono sorprendere perché i vaccini influenzali sono specificatamente mirati ai virus dell'influenza e non sono progettati per prevenire altre cause di malattia simil-influenzale.

Abbiamo trovato poche prove per altri risultati. I vaccini sono stati in qualche modo efficaci nel ridurre l'assenza scolastica, ma hanno avuto scarso effetto su altri risultati (casi secondari, malattia del tratto respiratorio inferiore, otite media acuta e sue conseguenze e degenza ospedaliera) rispetto al placebo o nessun intervento. Tuttavia, queste conclusioni si basano su pochi studi.

Gli studi dalla Russia sono stati raramente inclusi nella discussione di questo argomento. Il nostro rapporto comprendeva sette studi tradotti dal russo. L'esclusione di questi studi dall'ex

URSS non ha influenzato sostanzialmente le nostre conclusioni, ma ha reso le nostre stime più instabili. Non abbiamo motivo di credere che i vaccini prodotti nell'ex Unione Sovietica abbiano prestazioni diverse dalle loro controparti occidentali. L'unico studio controllato verso placebo che confronta direttamente l'efficienza del vaccino trivalente virus split inattivato con il vaccino influenzale trivalente vivo attenuato, adattato a freddo, sulle assenze scolastiche, non ha mostrato alcuna differenza nelle prestazioni.²⁵

La nostra analisi presenta diversi potenziali limiti. In primo luogo, non siamo stati in grado di trovare dati sufficienti per consentirci di trarre conclusioni definitive sulle vie di immunizzazione (intramuscolare o intranasale) o relativamente ai programmi di una-dose o due-dosi dei vaccini inattivati. In secondo luogo, la nostra meta-analisi ha rilevato una significativa eterogeneità, che potrebbe essere attribuibile a diversi fattori. Per esempio, le differenze tra i periodi di follow-up dello studio (più lungo è il follow-up, più diminuisce il potenziale di identificazione dei casi con indebolimento del vaccino come la circolazione virale), le definizioni dei casi di malattia simil-influenzale (la nostra analisi della sensibilità non ha mostrato differenze in specificità della definizione del caso), la performance dei vaccini vivi, la ricerca di casi e la qualità dello studio e le concentrazioni della circolazione dei virus potrebbero aver causato eterogeneità. Infine, gli studi inclusi hanno fornito dati insufficienti da stratificare per la circolazione virale o la durata del follow-up, ma non crediamo che l'eterogeneità abbia influito sulle nostre conclusioni perché le nostre stime sono inequivocabili e puntano tutte all'efficacia elevata e alla scarsa efficienza dei vaccini.

La qualità metodologica generale degli studi inclusi era ragionevole, nonostante avessimo notato che la descrizione del contenuto di vaccino era variabile e non siano stati riportati conservanti o eccipienti. Potremmo trovare pochi commenti sulla bontà della misura tra i vaccini usati negli studi, il ceppo circolante e la composizione dei vaccini raccomandati dall'OMS. Negli adulti sani, la composizione antigenica è un importante fattore predittivo dell'efficacia del vaccino.⁸ La relativa scarsità di confronti testa-testa dei vaccini impedisce di fare considerazioni significative sulle loro prestazioni relative e stabilisce un requisito assoluto per ulteriori studi di confronto diretto.

In conclusione, abbiamo identificato un ampio set di dati che mostra una prova di qualità ragionevole dell'efficacia dei vaccini influenzali nei bambini di 2 anni o più, specialmente per i vaccini vivi attenuati a due dosi. Tuttavia, abbiamo notato una notevole differenza tra efficacia ed efficienza dei vaccini a causa della grande proporzione di malattie simil-influenzali causate da agenti diversi dai virus dell'influenza, una constatazione che si accorda con una revisione Cochrane dei vaccini antinfluenzali negli adulti sani.⁸

Questo punto è importante nella decisione di immunizzare intere popolazioni. Le vaccinazioni di bambini molto piccoli non sono supportate dalle nostre scoperte. Sebbene un numero crescente di prove evidenzia l'effetto dell'influenza sui ricoveri e sulla morte dei bambini, non abbiamo riscontrato prove convincenti che i vaccini possano ridurre la mortalità, i ricoveri, le gravi complicanze e la trasmissione di influenza da parte della comunità.

Contributors

T Jefferson, V Demicheli, and A Harnden designed and supervised the conduct of the study. S Smith and V Demicheli wrote the protocol.

A Rivetti and S Smith did the searches, applied inclusion criteria, and extracted data. T Jefferson and V Demicheli arbitrated and checked the data extraction. V Demicheli and C Di Pietrantonj did the meta-analysis and statistical testing. T Jefferson and A Harnden wrote the final report.

All authors contributed to both the protocol and final report.

Conflict of interest statement

TJ has received consultancy fees from Sanofi Synthelabo and previously owned shares in GlaxoSmithKline. All other authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments

The study was funded by Regione Piemonte, Italy and Oxford Childhood Infection Study, University of Oxford, UK (from MRC Programme Grant G0000340). Gabriella Morandi did paper retrieval.

Ruth Foxlee advised on search strategies and undertook duplicate searches. Vassily Vlassov and Frances Tilling translated articles from Russian. Melanie Rudin provided logistical support.

References

- 1 American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for influenza immunization of children. *Pediatrics* 2004; **113**: 1441–47.
- 2 Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2004; **53** (RR-6): 1–40.
- 3 Orr P. Statement on influenza vaccination for the 2004–2005 season. *Can Commun Dis Rep* 2004; **30**: 1–32.
- 4 Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; **342**: 225–31.
- 5 Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000; **342**: 232–39.
- 6 Principi N, Esposito S. Are we ready for universal influenza vaccination in paediatrics? *Lancet Infect Dis* 2004; **4**: 75–83.
- 7 Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001; **344**: 889–96.
- 8 Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **3**: CD001269.
- 9 Smith S, Demicheli V, Jefferson T, Harnden A, Matheson N, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy children (Protocol for a Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **3**: CD004879.
- 10 Alderson P, Green S, Higgins JPT. Section 6, assessment of study quality—Cochrane reviewers' handbook, 4.2.2 [updated March, 2004]. <http://www.cochrane.org/cochrane/handbook/hbook.htm> (accessed Jan 18, 2005).
- 11 Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm (accessed Jan 18, 2005).
- 12 Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; **21**: 1539–58.
- 13 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; **327**: 557–60.
- 14 Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Section 8, analysing and presenting results. In: Alderson P, Green S, Higgins J, eds. *Cochrane reviewer's handbook* 4.2.2 [updated March, 2004]. <http://www.cochrane.org/cochrane/handbook/hbook.htm> (accessed Jan 18, 2005).
- 15 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; **7**: 177–88.
- 16 Alexandrova GI, Budilovsky GN, Koval TA, et al. Study of live recombinant cold-adapted influenza bivalent vaccine of type A for use in children: an epidemiological control trial. *Vaccine* 1986; **4**: 114–18.
- 17 Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; **338**: 1405–12.

- 18 Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000; **136**: 168-75.
- 19 Beutner KR, Chow T, Rubi E, Strussenberg J, Clement J, Ogra PL. Evaluation of a neuraminidase-specific influenza A virus vaccine in children: antibody responses and effects on two successive outbreaks of natural infection. *J Infect Dis* 1979; **140**: 844-50.
- 20 Clover RD, Crawford S, Glezen WP, Taber LH, Matson CC, Couch RB. 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**: 300-04.
- 21 Colombo C, Argiolas L, La Vecchia C, Negri E, Meloni G, Meloni T. Influenza vaccine in healthy preschool children. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001; **49**: 157-62.
- 22 Grigor'eva EP, Desheva I, Donina SA, et al. The comparative characteristics of the safety, immunogenic activity and prophylactic potency of the adult and children types of live influenza vaccine in schoolchildren aged 7-14 years [in Russian]. *Vopr Virusol* 2002; **47**: 24-27.
- 23 Gruber WC, Taber LH, Glezen WP, et al. Live attenuated and inactivated influenza vaccine in school-age children. *Am J Dis Child* 1990; **144**: 595-600.
- 24 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.
- 25 Khan AS, Polezhaev F, Vasiljeva R, et al. Comparison of US inactivated split-virus and Russian live attenuated, cold-adapted trivalent influenza vaccines in Russian schoolchildren. *J Infect Dis* 1996; **173**: 453-56.
- 26 Principi N, Esposito S, Marchisio P, Gasparini R, Crovari P. Socioeconomic impact of influenza on healthy children and their families. *Pediatr Infect Dis J* 2003; **22** (suppl 10): S207-10.
- 27 Rudenko LG, Slepushkin AN, Monto AS, et al. Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in schoolchildren and their unvaccinated contacts in Novgorod, Russia. *J Infect Dis* 1993; **168**: 881-87.
- 28 Rudenko LG, Lonskaya NI, Klimov AI, Vasilieva RI, Ramirez A. Clinical and epidemiological evaluation of a live, cold-adapted influenza vaccine for 3-14-year-olds. *Bull World Health Organ* 1996; **74**: 77-84.
- 29 Rudenko LG, Vasil'eva RI, Ismagulov AT, et al. Prophylactic effectiveness of a live recombinant influenza type A vaccine in immunizing children aged 3-14 years [in Russian]. *Vopr Virusol* 1996; **41**: 37-39.
- 30 Slepushkin AN, Dukova VS, Kalegaeva VA, Kagan AN, Temriuk EE. Results of studying the effectiveness of a live influenza vaccine for perioral use on preschool and schoolchildren [in Russian]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1974; **12**: 24-29.
- 31 Bashliaeva ZA, Sumarokov AA, Nefedova LA, Iaroshevskaja II, Ozeretskovskaja NA. Basic results of a committee trial of the new vaccine Grippovac SE-AZh [in Russian]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1986; **2**: 49-54.
- 32 Chumakov MP, Boiko VM, Malyskina LP, Mel'nikova SK, Rodin VI. Results of coded trials of the activity of the trivalent subunit influenza vaccine Grippovak in Moscow kindergartens in December 1983 through the 1st quarter of 1984 [in Russian]. *Vopr Virusol* 1987; **32**: 175-83.
- 33 Burtseva EI, Obrosova-Serova NP, Govorkova EA, et al. A comparative study of the protective properties of live recombinant and inactivated influenza vaccines made from strain A/Philippines/2/82 (H3N2) in 8- to 15-year-old children [in Russian]. *Vopr Virusol* 1991; **36**: 375-77.
- 34 El'shina GA, Gorbunov MA, Bektimirov TA, et al. The evaluation of the reactogenicity, harmlessness and prophylactic efficacy of Grippol trivalent polymer-subunit influenza vaccine administered to schoolchildren [in Russian]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2000; **2**: 50-54.
- 35 Jianping H, Xin F, Changshun L, et al. Assessment of effectiveness of Vaxigrip. *Vaccine* 1999; **17** (suppl 1): S57-58.
- 36 Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. A prospective, Internet-based study of the effectiveness and safety of influenza vaccination in the 2001-2002 influenza season. *Vaccine* 2003; **21**: 4507-13.

- 37 Maeda T, Shintani Y, Miyamoto H, et al. Prophylactic effect of inactivated influenza vaccine on young children. *Pediatr Int* 2002; **44**: 43-46.
- 38 Maeda T, Shintani Y, Nakano K, Terashima K, Yamada Y. Failure of inactivated influenza A vaccine to protect healthy children aged 6-24 months. *Pediatr Int* 2004; **46**: 122-25.
- 39 Slobodniuk AV, Romanenko VV, Utnitskaia OS, Motus TM, Pereverzev AV. Influence of multiplicity of immunizations of children with inactivated influenza vaccine on immune response and the effectiveness of protection [in Russian]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2002; **4**: 36-39.
- 40 Hirota Y, Takeshita S, Ide S, et al. Various factors associated with the manifestation of influenza-like illness. *Int J Epidemiol* 1992; **21**:574-82.