

Efficacia della vaccinazione antinfluenzale: sul Bmj prosegue il dibattito

sintesi delle [risposte rapide](#) all'articolo di Tom Jefferson, "Influenza vaccination: policy versus evidence" (Bmj, ottobre 2006)

Fa sempre discutere l'articolo pubblicato lo scorso 28 ottobre sul British Medical Journal (Bmj) da Tom Jefferson della Cochrane Collaboration. L'analisi metteva in dubbio l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale e l'utilità di politiche di sanità pubblica tendenti a consigliare questo tipo di vaccinazione. Molti esperti hanno detto la loro su questo tema, attraverso il sistema di risposte rapide del Bmj.

Uno di questi è Angus Nicoll del Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (Ecdc), che sottolinea come l'articolo di Jefferson richieda attente considerazioni, soprattutto per l'interpretazione data dai media (il vaccino non serve, quindi non fatelo) e per il fatto che sia apparso proprio quando le campagne di vaccinazione nei Paesi europei sono al culmine. Nicoll sottolinea che, nelle indagini sull'influenza, esistono studi randomizzati sia sull'efficacia stimata in studi clinici (*efficacy*) che sull'efficacia sul campo (*effectiveness*), che indicano un chiaro effetto protettivo. Inoltre non si deve dimenticare che gli errori sistematici (*bias*) da cui possono essere inficiati gli studi osservazionali sono controbilanciati dal fatto che il trattare efficacemente questi dati, tenendo conto appunto degli errori sistematici, "rappresenta una gran parte della scienza della ricerca epidemiologica". Nonostante molti studi abbiano tenuto conto di questi errori, ricorda Nicoll, è comunque emerso un effetto protettivo del vaccino. E quindi la gran parte dell'evidence disponibile oggi stabilisce che l'immunizzazione è protettiva contro l'influenza.

Poi, il problema della sicurezza: i vaccini inattivati sono usati in tutto il mondo da decenni e dati sulla loro sicurezza sono disponibili sia da sistemi di sorveglianza di eventi di routine, che da studi appositi. Questi dati sono sufficienti per dire che i vaccini inattivati sono molto sicuri e che l'unico serio effetto collaterale avverso si ha per un incremento della sindrome di Guillain-Barre negli anziani (ma solo nell'ordine di un caso ogni milione di persone vaccinate). Quindi la politica vaccinale seguita dall'Unione europea si basa su una solida evidenza scientifica, sebbene questa forse non aderisce perfettamente al *gold standard* rappresentato dallo studio a doppio cieco. "Mancanza di evidenza", come dice Jefferson, non significa quindi necessariamente "evidenza di mancanza di efficacia". E "non tutte le questioni scientifiche possono essere risolte ricorrendo agli studi in doppio cieco", aggiunge Nicoll.

In ogni caso, l'articolo mostra che c'è spazio per nuovi studi e discussioni sulla vaccinazione antinfluenzale. Secondo l'esperto, servono vaccini migliori e più universali e inoltre, allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, l'efficacia sul campo dei vaccini non è stimata in modo continuo nell'Ue: si tratta di un gap che va colmato, dato che ci sono vari mix di virus in circolazione e le combinazioni cambiano di continuo nel tempo. E poi c'è una carenza di dati sugli effetti della vaccinazione nei bambini: una priorità per l'Ecdc è dunque sviluppare piani per il monitoraggio di routine dell'efficacia dei vaccini nei bambini.

Più duro il commento di Christian Mandl, virologo dell'Università medica di Vienna, che senza mezzi termini sostiene che la dichiarazione di Jefferson "è impossibile per un vaccino che non previene l'influenza prevenire le sue complicanze, compreso il ricovero in ospedale", sia falsa. Secondo Mandl, prevenire forme severe di una malattia e la probabilità di comparsa di alcune complicanze è un obiettivo significativo per un vaccino, anche se lo stesso non è in grado di proteggere contro l'infezione o forme meno gravi di malattia. "Il parere sbagliato espresso dall'autore dell'articolo – dice Mandl – mi fa dubitare sulla plausibilità della sua interpretazione dei dati esistenti".

Su una linea simile il commento di Paul Griffiths, professore di virologia della Royal Free and University College Medical School, che ricorda anche lui la frase di Jefferson citata da Mandl. Secondo Griffiths, è ben conosciuto il fatto che i virus possono scatenare complicanze, anche se i virus stessi non si manifestano apertamente. Inoltre alcuni studi dimostrano che la risposta infiammatoria a infezioni del tratto respiratorio è associata statisticamente a un rischio più alto di infarto al miocardio e ictus, mentre le epidemie di influenza (dimostrato che si tratta effettivamente di influenza) sono associate a decessi attribuibili a ischemia cardiaca. "Tutte

queste informazioni – dice Griffiths – forniscono una spiegazione plausibile al beneficio in termini di sopravvivenza associato con il vaccino antinfluenzale”.

Anche David Fedson, un esperto che ha lavorato come consulente per la Influenza Vaccine Supply International Task Force, sottolinea l'esistenza di alcune carenze nell'analisi di Jefferson. In particolare, ricorda come l'obiettivo della vaccinazione antinfluenzale non sia quello citato dallo studioso della Cochrane Collaboration, cioè prevenire i focolai di influenza stagionali, quanto prevenire i costosi ricoveri per complicanze e ridurre la mortalità legata all'influenza stessa. Secondo Fedson, nell'impostare le politiche di sanità pubblica non servono i dati di Jefferson, ma serve avere evidenze su tre elementi: primo, l'efficacia del vaccino come prodotto, provata dalla revisione sistematica degli studi esistenti sul tema. Secondo, bisogna avere evidenze sull'impatto della malattia sulla popolazione e indicazioni se questo impatto può essere ridotto con la vaccinazione. “Gli studi osservazionali in questo campo possono documentare riduzioni nel rischio attribuibile dopo le vaccinazioni”, ricorda ancora l'esperto. Terzo, bisogna valutare se le vaccinazioni sono efficaci sul piano dei costi. “È chiaro che le revisioni sistematiche come quella di Jefferson da sole non possono fornire i tre tipi di evidenze necessari ai funzionari di sanità pubblica per formulare le loro politiche di vaccinazione”.

Secca la risposta a questi commenti da parte di Jefferson stesso, secondo il quale Mandl, Fedson, Nicoll e Griffiths hanno in comune l'ostinato rifiuto a esaminare in modo spassionato la totalità dell'evidenza comparata sugli effetti dei vaccini inattivati sull'influenza stagionale. “Le mie analisi – dice Jefferson – si sono basate su 206 studi inclusi in una revisione sistematica che copre circa 40 anni. Nessuno di questi studi mette in dubbio il punto centrale dell'analisi e cioè che l'ottimistica conclusione dell'Oms secondo la quale la vaccinazione degli anziani riduce il rischio di serie complicazioni o di morte del 70-85% non è basata sull'evidenza”. Secondo Jefferson, le ipotesi di Mandl e Griffiths (cioè che i vaccini riducono l'impatto delle complicanze) non spiegano un dato specifico e cioè il fatto che in anni di buona corrispondenza tra la composizione del vaccino ed i virus influenzali circolanti il vaccino non abbia prevenuto i decessi per malattie respiratorie tra gli anziani, mentre ha ridotto la mortalità per tutte le cause (comprese - aggiunge ironicamente Jefferson - cadute, avvelenamenti accidentali, incidenti e ipotermia). Cosa che secondo l'esperto dovrebbe far riflettere sulla validità dei dati. Jefferson inoltre si dice preoccupato dal fatto che le decisioni sulle politiche vaccinali dipendano da tre fonti di informazione tra le meno oggettive a disposizione, come gli studi non randomizzati, l'opinione degli esperti e le valutazioni economiche. Jefferson insiste quindi sulla sua tesi: per gli anziani non c'è un numero sufficiente di studi sul campo (cinque di cui uno solo portato a termine nell'ultimo decennio) per permettere una ragionevole certezza sugli effetti dei vaccini inattivati.

Peter Doshi, del Massachusetts Institute of Technology, sostiene le tesi di Jefferson e ricorda come ci siano dubbi sui dati della mortalità effettiva per influenza (almeno negli Usa). In un suo [precedente articolo sul Bmj](#), Doshi aveva dimostrato che, nonostante i modelli previsionali dei Cdc indicassero un aumento dell'80% nei decessi per influenza, poi di fatto è stato registrato un calo del 30%. “A complicare le cose – conclude Doshi – c'è il fatto che le sindromi parainfluenzali, indistinguibili dall'influenza propriamente detta, sono molto più comuni di questa e portano così a porsi delle aspettative poco realistiche sulle vaccinazioni antinfluenzali”.

A sostegno di Jefferson anche John Cannel, uno psichiatra dell'Atascadero State Hospital. Cannel sottolinea che le morti associate all'influenza negli Usa sono raddoppiate tra il 1976 e il 1999. Il 90% di questi decessi ha riguardato pazienti di età superiore ai 65 anni. “Se i vaccini antinfluenzali sono efficaci, e se sempre più cittadini americani li stanno usando, perché abbiamo sempre più anziani in America che muoiono per influenza?”, si chiede lo psichiatra.

Un medico generico inglese, Stuart Cornell, ritorna invece su una linea più critica, avanzando due dubbi sullo studio di Jefferson, pur ammettendo di “condividervi molto di quanto espresso”. Prima di tutto si domanda se Jefferson effettivamente ha dietro di sé il peso della Cochrane Collaboration o si limiti invece a esporre un proprio punto di vista personale. Poi, si rivolge direttamente a Jefferson e gli chiede di indicare più chiaramente quali siano i difetti he

imputa a ogni singolo studio di coorte analizzato, piuttosto che limitarsi a dichiarare genericamente che c'è qualcosa che non va.

Punam Mangtani della London School of Hygiene and Tropical Medicine di Londra riporta nuove critiche, sottolineando che l'articolo di Jefferson manca di citare un trial definito chiave, in cui l'efficacia del vaccino è stata stabilita al 58% in anziani con età superiore ai 60 anni. In questo trial si mettevano a confronto anziani malati (la cui conferma dell'infezione da influenza era stata ottenuta da analisi da laboratorio) con anziani vaccinati. Mangtani spiega che questo trial è vecchio e che oggi non potrebbe essere ripetuto, perché sarebbe considerato non etico non somministrare a un anziano il vaccino, visto i benefici che sembra comportare.

Lo studioso ricorda che in alcuni studi criticati da Jefferson sono stati usati metodi statistici per eliminare quegli elementi che potrebbero portare a risultati poco validi.

In uno di questi, per esempio, condotto su dati raccolti sul General Practice Research Database e relativi a 2 milioni di persone, è emersa una efficacia dei vaccini relativamente ai ricoveri per malattie respiratorie del 21% e del 12% per quanto riguarda le morti a causa di queste malattie. Dati che sembrano però mancare nello studio di Jefferson.

Mangtani aggiunge che sarebbe stato preferibile che gli studi citati da Jefferson fossero stati esaminati anche sulla base di questi metodi usati per eliminare i fattori confondenti.

Infine, sul tema del costo-efficacia della vaccinazione, l'esperto sottolinea come il costo sia particolarmente basso, ben al di sotto di altri screening di fatto meno efficaci, come quello per il cancro alla mammella o i programmi per smettere di fumare. "In breve – conclude Mangtani – i vaccini inattivati trivalenti per l'influenza sono efficaci contro l'influenza confermata da esami di laboratorio, con una evidenza maggiore nei giovani adulti, ma una evidenza altrettanto chiara negli anziani. Inoltre, studi osservazionali mostrano che questi vaccini non solo prevengono i ricoveri, ma anche le morti negli anziani con più di 65 anni di età. Non è quindi chiaro perché il Bmj pubblichi un articolo così debole, contrario al giudizio di quasi ogni altro scienziato che ha studiato la questione, soprattutto in un momento dell'anno nel quale ottimizzare la copertura vaccinale significa salvare vite umane".

L'ultima parola riguarda aspetti metodologici ed è lasciata a Jochen Mau, direttore dell'Istituto di statistica medica dell'Ospedale universitario di Duesseldorf. Secondo Mau, tutta la discussione sembra essere debole su alcuni concetti fondamentali della ricerca empirica. Mau ricorda che gli studi randomizzati servono a fare un test del concetto sperimentato (cioè della sua efficacia stimata in studi clinici), ma non possono sostituire altri studi sull'efficacia sul campo del prodotto analizzato. Secondo Mau, quando si accetta l'idea che l'efficacia stimata in studi clinici è un obiettivo della ricerca e l'efficacia sul campo è l'obiettivo primario del servizio sanitario, e quando poi si accetta il fatto che l'efficacia stimata in studi clinici è necessaria ma non può essere un sostituto per studi corretti sull'efficacia sul campo, allora non rimane più alcun dissenso sul valore dell'evidenza disponibile: "come sottolinea Jefferson – conclude Mau – questa (l'evidenza ndr) non sembra convincente".