

Circolare Ministeriale per la

**"Prevenzione e il controllo dell'influenza:
raccomandazioni per la stagione 2020-2021"**

Parte II

La Bibliografia

INTRODUZIONE

Quelli presenti in questa parte sono tutti gli studi presenti nella bibliografia riguardante la parte pediatrica, perciò anche quella più delicata. Questo è lo scritto che giustifica la presenza della bibliografia.

Dal momento che, stante l'attuale situazione pandemica causata dal SARS-CoV-2, non esistono le condizioni per condurre uno studio pilota teso a valutare fattibilità ed efficacia in pratica della vaccinazione influenzale fra i 6 mesi e i 6 anni, si fornisce la bibliografia a oggi disponibile su protezione di comunità ed efficacia della vaccinazione influenzale in età pediatrica, che mostra l'opportunità di raccomandare la vaccinazione in questa fascia di età, anche al fine di ridurre la circolazione del virus influenzale fra gli adulti e gli anziani nell'attuale fase pandemica.

Vi si legge al terzo rigo:

"...si fornisce la bibliografia a oggi disponibile
su protezione di comunità
ed efficacia della vaccinazione influenzale in età pediatrica..."

Sulla "**protezione di comunità**" sono presenti **3** studi.

Sulla "**efficacia della vaccinazione influenzale in età pediatrica**" sono presenti **4** studi.

Ho presentato gli Abstract di tutti gli studi in lingua originale e tradotti.

Per semplificare la lettura ho messo in **grassetto** le parti più significative, in modo che si possono anche leggere solo i grassetti per avere una idea delle conclusioni degli studi.

Traete voi stessi le conclusioni.



Bibliografia della Circolare Ministeriale sulla Vaccinazione in Età Pediatrica

Quanto segue è tratto in forma fotografica dalla Circolare Ministeriale, sono aggiunti i numeri in rosso accanto agli studi, per seguirli meglio durante le citazioni che seguono.

Dal momento che, stante l'attuale situazione pandemica causata dal SARS-CoV-2, non esistono le condizioni per condurre uno studio pilota teso a valutare fattibilità ed efficacia in pratica della vaccinazione influenzale fra i 6 mesi e i 6 anni, si fornisce la bibliografia a oggi disponibile su protezione di comunità ed efficacia della vaccinazione influenzale in età pediatrica, che mostra l'opportunità di raccomandare la vaccinazione in questa fascia di età, anche al fine di ridurre la circolazione del virus influenzale fra gli adulti e gli anziani nell'attuale fase pandemica.

Protezione di comunità della vaccinazione pediatrica:

- 1 D. Mertz, S.A. Fadel, P.P. Lam, D. Tran, J.A. Srigley, S.A. Asner, *et al.* Herd effect from influenza vaccination in non-healthcare settings: a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *Euro Surveill*, 21 (42) (2016), pp. 30378-30387.
- 2 J.K. Yin, A.E. Heywood, M. Georgousakis, C. King, C. Chiu, D. Isaacs, *et al.* Systematic review and meta-analysis of indirect protection afforded by vaccinating children against seasonal influenza: implications for policy. *Clin Infect Dis*, 65 (1) (2017), pp. 719-728.
- 3 M.E. Halloran, M. Haber, I.M. Longini Jr, C.J. Struchiner. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol*, 133 (4) (1991), pp. 323-331.

Efficacia vaccinale in età pediatrica:

- 1 M.T. Osterholm, N.S. Kelley, A. Sommer, E.A. Belongia. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 12 (1) (2012), pp. 36-44.
- 2 M. Valenciano, E. Kissling, A. Reuss, S. Jiménez-Jorge, J.K. Horváth, J.M. Donnell, *et al.* The European I-MOVE multicentre 2013–2014 case-control study. Homogeneous moderate influenza vaccine effectiveness against A (H1N1) pdm09 and heterogenous results by country against A (H3N2). *Vaccine*, 33 (24) (2015), pp. 2813-2822.
- 3 E.A. Belongia, M.D. Simpson, J.P. King, M.E. Sundaram, N.S. Kelley, M.T. Osterholm, *et al.* Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis*, 16 (8) (2016), pp. 942-951.
- 4 Pebody R, Djennad A, Ellis J, Andrews N, Marques DFP, Cottrell S, Reynolds AJ, Gunson R, Galiano M, Hoschler K, Lackenby A, Robertson C, O'Doherty M, Sinnathamby M, Panagiotopoulos N, Yonova I, Webb R, Moore C, Donati M, Sartaj M, Shepherd SJ, McMenamain J, de Lusignan S, Zambon M. End of season influenza vaccine effectiveness in adults and children in the United Kingdom in 2017/18. *Euro Surveill*. 2019 Aug;24(31). doi: 10.2807/1560-7917. ES. 2019.24.31.1800488.

Come abbiamo anticipato i primi **3** studi citati dalla Circolare Ministeriale riguardano la:

Protezione di Comunità

1) Herd effect from influenza vaccination in non-healthcare settings: a systematic review of randomised controlled trials and observational studies

Mertz D, Fadel SA, Lam PP, Tran D, Srigley JA, Asner SA, Science M, Kuster SP, Nemeth J, Johnstone J, Ortiz JR, Loeb M. Euro Surveill. 2016 Oct 20;21(42):30378. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.42.30378.

<p>Abstract</p> <p>Influenza vaccination programmes are assumed to have a herd effect and protect contacts of vaccinated persons from influenza virus infection.</p> <p>We searched MEDLINE, EMBASE, the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Global Health and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) from inception to March 2014 for studies assessing the protective effect of influenza vaccination vs no vaccination on influenza virus infections in contacts.</p> <p>We calculated odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) using a random-effects model.</p>	<p>Abstract</p> <p>Si presume che i programmi di vaccinazione antinfluenzale abbiano un effetto gregge e proteggano i contatti delle persone vaccinate dall'infezione da virus influenzale.</p> <p>Abbiamo cercato MEDLINE, EMBASE, l'indice cumulativo della letteratura infermieristica e sanitaria affine (CINAHL), la salute globale e il registro centrale delle prove controllate (CENTRAL) di Cochrane dall'inizio fino a marzo 2014 per studi che valutassero l'effetto protettivo della vaccinazione antinfluenzale rispetto all'assenza di vaccinazione su infezioni da virus influenzali nei contatti.</p> <p>Abbiamo calcolato gli odds ratio (OR) [Rapporto di Probabilità <i>ndr</i>] e gli intervalli di confidenza al 95% (CI) [In statistica la semplice individuazione di un singolo valore, per valutare un parametro, è spesso non sufficiente. È opportuno allora accompagnare la stima di un parametro con un intervallo di valori plausibili per il parametro in esame, che viene definito intervallo di confidenza. <i>ndr</i>] utilizzando un modello a effetti</p>
--	---

<p>Of 43,082 screened articles, nine randomised controlled trials (RCTs) and four observational studies were eligible.</p> <p>Among the RCTs, no statistically significant herd effect on the occurrence of influenza in contacts could be found (OR: 0.62; 95% CI: 0.34-1.12).</p> <p>The one RCT conducted in a community setting, however, showed a significant effect (OR: 0.39; 95% CI: 0.26-0.57), as did the observational studies (OR: 0.57; 95% CI: 0.43-0.77).</p> <p>We found only a few studies that quantified the herd effect of vaccination, all studies except one were conducted in children, and the overall evidence was graded as low.</p> <p>The evidence is too limited to conclude in what setting(s) a herd effect may or may not be achieved.</p>	<p>casuali.</p> <p>Di 43.082 articoli selezionati, 9 studi randomizzati controllati (RCT) e 4 studi osservazionali erano ammissibili.</p> <p>Tra gli RCT, non è stato possibile riscontrare alcun effetto gregge statisticamente significativo sulla presenza di influenza nei contatti (OR: 0,62; IC 95%: 0,34-1,12).</p> <p>L'unico RCT condotto in un contesto comunitario, tuttavia, ha mostrato un effetto significativo (OR: 0,39; IC 95%: 0,26-0,57), così come gli studi osservazionali (OR: 0,57; IC 95%: 0,43-0,77).</p> <p>Abbiamo trovato solo pochi studi che quantificavano l'effetto gregge della vaccinazione, tutti gli studi tranne uno sono stati condotti sui bambini e l'evidenza complessiva è stata classificata come bassa.</p> <p>Le prove sono troppo limitate per concludere in quale contesto un effetto gregge può o meno essere ottenuto.</p>
---	---

2) Systematic Review and Meta-analysis of Indirect Protection Afforded by Vaccinating Children Against Seasonal Influenza: Implications for Policy

J Kevin Yin 1 2 3, Anita E Heywood 4, Melina Georgousakis 1 2 3, Catherine King 1 2 5, Clayton Chiu 1 2 5, David Isaacs 2 5, Kristine K Macartney 1 2 5

Affiliations

- 1 National Centre for Immunisation Research and Surveillance, Westmead.
- 2 The Children's Hospital at Westmead.
- 3 Sydney School of Public Health, Faculty of Medicine, University of Sydney.
- 4 School of Public Health and Community Medicine, University of New South Wales.
- 5 Discipline of Child and Adolescent Health, Faculty of Medicine, University of

Sydney, New South Wales, Australia.

PMID: 28475770

DOI: 10.1093/cid/cix420

Conclusions	Conclusioni
<p>The available evidence suggests that influenza vaccination of children confers indirect protection in some but not all settings.</p> <p>Robust, large-scaled studies are required to better quantify the indirect protection from vaccinating children for different settings/endpoints.</p>	<p>Le prove disponibili suggeriscono che la vaccinazione antinfluenzale dei bambini conferisce protezione indiretta in alcuni ma non in tutti i contesti.</p> <p>Sono necessari studi solidi e su larga scala per quantificare meglio la protezione indiretta data dalla vaccinazione dei bambini per diversi contesti / endpoint.</p>

3) Review - Am J Epidemiol. 1991 Feb 15;133(4):323-31.
doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115884.

Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness

[**Efficacy**, nel settore sanitario, è la capacità di un intervento di avere un effetto significativo in condizioni **ideali o controllate**.

Effectiveness, è la capacità di un intervento di avere un effetto significativo su pazienti in **condizioni cliniche normali**. ndr]

M E Halloran 1, M Haber, I M Longini Jr, C J Struchiner

Affiliation

- Division of Biostatistics, Emory University School of Public Health, Atlanta, GA 30329.
- PMID: 1899778
- DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115884

Questo lavoro è una **Review sui metodi di studio** per la determinazione dell'efficacia diretta e indiretta dei Vaccini. **Non vi sono presenti dirette valutazioni sui vaccini.**

<p>Abstract</p> <p>In 1915, Greenwood and Yule noted that for valid vaccine efficacy studies, exposure to infection in the vaccinated and the unvaccinated must be equal (Proc R Soc Med 1915;8(part 2):113-94). The direct effect of a vaccine, however, needs to be defined by the protection it confers given a specific amount of exposure to infection, not just a comparable exposure.</p> <p>In this paper, two classes of parameters are distinguished along lines differing from the conventional distinction between efficacy and effectiveness.</p> <p>Efficacy parameters attempt to control for exposure to infection and represent direct effects on individuals.</p> <p>Direct effectiveness parameters represent a mixture of direct effects on individuals and indirect effects in the population.</p>	<p>Abstract</p> <p>Nel 1915, Greenwood e Yule notarono che per studi sull'efficacia dei vaccini validi, l'esposizione alle infezioni nei vaccinati e dei non vaccinati deve essere uguale (Proc R Soc Med 1915; 8 (parte 2): 113-94). L'effetto diretto di un vaccino, tuttavia, deve essere definito dalla protezione che conferisce data una quantità specifica di esposizione all'infezione, non solo un'esposizione comparabile.</p> <p>In questo articolo, due classi di parametri sono distinte lungo linee differenti dalla distinzione convenzionale tra efficacia teorica ed efficacia reale.</p> <p>I parametri di efficacia diretta [Efficacy] tentano di controllare l'esposizione alle infezioni e rappresentano gli effetti diretti sugli individui.</p> <p>I parametri di efficacia diretta-indiretta [Effectiveness] rappresentano un misto di effetti diretti sugli individui ed effetti indiretti sulla popolazione.</p>
---	---



Poi vengono citati **4** studi riguardanti:

L'Efficacia della Vaccinazione Influenzale in Età Pediatrica

1) Review - Lancet Infect Dis 2012 Jan;12(1):36-44.
doi: 10.1016/S1473-3099(11)70295-X. Epub 2011 Oct 25.

Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis

Michael T Osterholm 1, Nicholas S Kelley, Alfred Sommer, Edward A Belongia

Affiliation

- Center for Infectious Disease Research and Policy, University of Minnesota, MN 55455, USA. mto@umn.edu
- PMID: 22032844
- DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70295-X

Interpretation	Interpretazione
<p>Influenza vaccines can provide moderate protection against virologically confirmed influenza, but such protection is greatly reduced or absent in some seasons. Evidence for protection in adults aged 65 years or older is lacking. LAIVs consistently show highest efficacy in young children (aged 6 months to 7 years). New vaccines with improved clinical efficacy and effectiveness are needed to further reduce influenza-related morbidity and mortality.</p>	<p>I vaccini antinfluenzali possono fornire una protezione moderata contro l'influenza confermata virologicamente, ma tale protezione è notevolmente ridotta o assente in alcune stagioni. Mancano prove per la protezione negli adulti di età pari o superiore a 65 anni. I LAIV [Live Attenuated Influenza Vaccines - Vaccini Influenzali con Virus Vivo Attenuato ndr] mostrano costantemente la massima efficacia nei bambini piccoli (di età compresa tra 6 mesi e 7 anni). Sono necessari nuovi vaccini con una migliore validità clinica ed efficacia per ridurre ulteriormente la morbilità e la mortalità correlate all'influenza.</p>

2) **Multicenter Study - Vaccine.** 2015 Jun 4;33(24):2813-22.
doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.012. Epub 2015 Apr 28.

**The European I-MOVE Multicentre 2013-2014 Case-Control Study.
Homogeneous moderate influenza vaccine effectiveness against A(H1N1)pdm09
and heterogenous results by country against A (H3N2)**

Marta Valenciano 1, Esther Kissling 2, Annicka Reuss 3, Silvia Jiménez-Jorge 4, Judit K Horváth 5, Joan M O Donnell 6, Daniela Pitigoi 7, Ausenda Machado 8, Francisco Pozo 9, I-MOVE Multicentre Case Control Study Team

Collaborators

I-MOVE Multicentre Case Control Study Team:

Alain Moren, Udo Buchholz, Silke Buda, Kerstin Prahm, Brunhilde Schweiger, Marianne Wedde, Beatrix Oroszi, Lisa M Domegan, Coralie Giese, Raquel Guiomar, Pedro Pechirra, Emilia Lupulescu, George Necula, Maria Elena Mihai, Carmen Maria Cherciu, Viorel Alexandrescu, Amparo Larrauri, Manuel García Cenoz, Fernando González-Carril, Eva Martínez-Ochoa, Tomás Vega, Jaume Giménez-Durán, Daniel Castrillejo

Affiliations

- 1 Epidemiology Department, EpiConcept, Paris, France. Electronic address: m.valenciano@epiconcept.fr.
- 2 Epidemiology Department, EpiConcept, Paris, France.
- 3 Department for Infectious Disease Epidemiology Respiratory Infections Unit, Robert Koch Institute, Berlin, Germany.
- 4 National Centre of Epidemiology/CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain.
- 5 Department of Public Health, Strategic Planning and Epidemiology, Office of the Chief Medical Officer, Budapest, Hungary.
- 6 Health Protection Surveillance Centre, Dublin, Ireland.
- 7 UMF Carol Davila, INCDMI Cantacuzino, Bucharest, Romania.
- 8 Department of Epidemiology, National Institute of Health Dr. Ricardo Jorge, Lisbon, Portugal.
- 9 National Centre for Microbiology, National Influenza Centre-Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain.

<p>Conclusions</p> <p>The results suggest a moderate 2013-2014 influenza VE against A(H1N1)pdm09 and a low VE against A(H3N2). The A(H3N2) estimates were heterogeneous among study sites. Larger sample sizes by study site are needed to prevent statistical heterogeneity, decrease variability and allow for two-stage pooled VE for all subgroup analyses.</p>	<p>Conclusioni</p> <p>Il risultato suggeriscono una VE [Vaccine Effectiveness - Efficacia Vaccinale ndr] influenzale moderata 2013-2014 contro [il virus ndr] A (H1N1) pdm09 e una VE bassa contro [il virus ndr] A (H3N2). Le stime A (H3N2) erano eterogenee tra i siti di studio. Sono necessarie dimensioni del campione più grandi per sito di studio per prevenire l'eterogeneità statistica, diminuire la variabilità e consentire un VE raggruppato in due fasi per tutte le analisi dei sottogruppi.</p>
--	---

3) Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies

Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, McLean HQ. *Lancet Infect Dis.* 2016 Aug;16(8):942-51. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00129-8. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27061888 Review.

<p>Interpretation</p> <p>Influenza vaccines provided substantial protection against H1N1pdm09, H1N1 (pre-2009), and type B, and reduced protection against H3N2. Vaccine improvements are needed to generate greater protection against H3N2 than with current vaccines.</p>	<p>Interpretazione</p> <p>I vaccini antinfluenzali hanno fornito una protezione sostanziale contro H1N1pdm09, H1N1 (pre-2009) e tipo B e una protezione ridotta contro H3N2. Sono necessari miglioramenti dei vaccini per generare una maggiore protezione contro l'H3N2 rispetto ai vaccini attuali.</p>
---	---



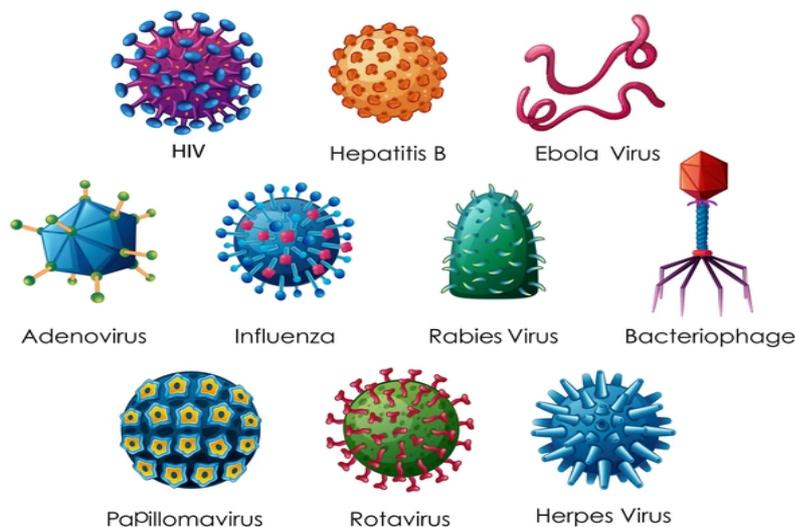
4) Observational Study - Euro Surveill. 2019 Aug;24(31):1800488.
doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.31.1800488.

End of season influenza vaccine effectiveness in adults and children in the United Kingdom in 2017/18

Richard Pebody 1, Abdelmajid Djennad 1, Joanna Ellis 1, Nick Andrews 1, Diogo F P Marques 2, Simon Cottrell 3, Arlene J Reynolds 2, Rory Gunson 4, Monica Galiano 1, Katja Hoschler 1, Angie Lackenby 1, Chris Robertson 5, Mark O'Doherty 6, Mary Sinnathamby 1, Nikolaos Panagiotopoulos 1, Ivelina Yonova 7 8, Rebecca Webb 8, Catherine Moore 3, Matthew Donati 1, Muhammad Sartaj 6, Samantha J Shepherd 4, Jim McMenamin 2, Simon de Lusignan 7 8, Maria Zambon 1

Affiliations

- 1 Public Health England, United Kingdom.
 - 2 Health Protection Scotland, Glasgow, United Kingdom.
 - 3 Public Health Wales, Cardiff, United Kingdom.
 - 4 West of Scotland Specialist Virology Centre, Glasgow, United Kingdom.
 - 5 University of Strathclyde, Glasgow, United Kingdom.
 - 6 Public Health Agency Northern Ireland, Belfast, United Kingdom.
 - 7 Royal College of General Practitioners, London, United Kingdom.
 - 8 University of Surrey, Guildford, United Kingdom.
- PMID: 31387673
•PMCID: PMC6685099
•DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.31.1800488



Conclusions	Conclusioni
<p>Overall aVE was low driven by no effectiveness against A(H3N2) possibly related to vaccine virus egg-adaptation and a new A(H3N2) subgroup emergence.</p>	<p>Nel complesso, aVE [adjusted vaccine effectiveness - adattata Efficacia Vaccinale ndr] è risultata bassa a causa dell'assenza di efficacia contro A (H3N2), probabilmente correlata all'egg-adaptation del virus del vaccino e alla comparsa di un nuovo sottogruppo A (H3N2).</p>
<p>The TIV was not effective against influenza B.</p> <p>LAIV4 against influenza B and A(H1N1)pdm09 was effective.</p>	<div data-bbox="801 725 1437 1128" style="background-color: yellow; border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>[La crescita dei virus influenzali nelle uova può introdurre cambiamenti (chiamati egg-adaptation changes) che possono causare differenze tra i virus che sono nel vaccino e quelli che stanno circolando. Questi cambiamenti possono avere importanti implicazioni per la risposta immunitaria nel corso della vaccinazione. ndr]</p> </div> <p>Il TIV [Trivalent Inactivated Vaccine - Vaccino Trivalente Inattivato. ndr] non era efficace contro l'influenza B.</p> <p>LAIV4 [Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine - Vaccino Influenzale Vivo Attenuato Quadrivalente ndr] contro l'influenza B e A (H1N1) pdm09 era efficace.</p>



Quella che segue è la **dichiarazione dei conflitti di interessi** degli Autori di questo studio che, a vario titolo e per varie ragioni, hanno ricevuto finanziamenti dalle Industrie Farmaceutiche coinvolte nello studio stesso.

<u>Conflict of interest statement</u>	<u>Dichiarazione di conflitto di interessi</u>
<p>Simon de Lusignan: has received university funding for studies of post vaccination adverse events of interest from GSK, and for attitudes to vaccination from Seqirus; and has been a member of Seqirus and Sanofi advisory boards.</p> <p>Matthew Donati: received lecturing fee from Sanofi Pasteur MSD; SpeeDx provided partial financial support for an educational meeting and UK Clinical Virology Network (UK CVN) which he chairs is a registered charity which includes a number of commercial partners.</p> <p>Catherine Moore: has received funding as an advisory board member of Seqirus.</p> <p>No other co-authors had conflicts to declare.</p>	<p>Simon de Lusignan: ha ricevuto finanziamenti universitari per studi sugli eventi avversi di interesse post vaccinazione da GSK e per opinioni nei confronti della vaccinazione da Seqirus; ed è stato membro dei comitati consultivi di Seqirus e Sanofi.</p> <p>Matthew Donati: ha ricevuto un compenso per lezioni da Sanofi Pasteur MSD; SpeeDx ha fornito un sostegno finanziario parziale per un incontro educativo e la UK Clinical Virology Network (UK CVN) che presiede è un ente di beneficenza registrato che include numerosi partner commerciali.</p> <p>Catherine Moore: ha ricevuto finanziamenti come membro del comitato consultivo di Seqirus.</p> <p>Nessun altro coautore ha avuto conflitti da dichiarare.</p>

Non mi sembra il caso di commentare.
Ognuno può trarre le proprie conclusioni.
Si deve considerare che:

- _ questa è la Bibliografia citata direttamente dal Ministero e che
- _ il Ministero consiglia la vaccinazione dai 6 mesi in su,

i lavori qui citati, dallo stesso Ministero, sono perciò quelli più idonei a supportare la tesi Ministeriale.
Come dire che di meglio non c'era.