

Vaccinazione antinfluenzale: meglio rivedere l'obbligo

Questa relazione sintetizza tre dei punti chiave sulla vaccinazione antinfluenzale: al punto A) i risultati di una vaccinazione antinfluenzale indiscriminata di tutti gli anziani in base alla più ampia e valida ricerca disponibile; al punto B) l'inconsistenza dell'argomento che un'estensione della vaccinazione antinfluenzale favorirebbe la diagnosi differenziale con una COVID-19; al punto C) le prove inadeguate di un alleggerimento del carico assistenziale del SSN a seguito della vaccinazione antinfluenzale di intere fasce di età e categorie professionali.

Una trattazione più ampia e completa è reperibile in <https://fioritieditore.com/salute-e-istituzioni/>.

A) La ricerca di riferimento è stata effettuata su anziani in Inghilterra e Galles da Michael L. Anderson (*Annals of Internal Medicine*, 2020;172:445-52 - allegato 1. Si allega anche il commento pubblicato dal dott. Alberto Donzelli, sugli *Annals of Internal Medicine* - allegato 2).

È assimilabile a uno studio clinico randomizzato controllato (RCT) con aderenza imperfetta, in grado di superare le gravi distorsioni (bias) caratteristiche degli studi osservazionali sulla vaccinazione antinfluenzale (v. il "bias del vaccinato sano", al cap. 5.1. del documento citato in apertura). Ha effettuato analisi su 170 milioni di ricoveri e 7,6 milioni di morti rilevati nell'arco di 15 anni.

La ricerca parte dalla raccomandazione introdotta nel Regno Unito di proporre la vaccinazione antinfluenzale alle persone con più di 65 anni, a partire dalla stagione influenzale 2000-2001. Ciò ha reso possibile applicare un disegno di studio con regressione discontinua, quasi sperimentale, con reclutamento di soggetti di età intorno ai 65 anni dal 2000 al 2014, confrontando i soggetti immediatamente più giovani con quelli immediatamente più anziani. In effetti, ai 65 anni si è osservato nella popolazione il netto incremento dei soggetti vaccinati che era atteso, ma i ricoveri e i decessi non hanno mostrato un corrispondente cambiamento, che avrebbe documentato l'efficacia pratica della vaccinazione. Al contrario, le migliori stime puntuali degli effetti netti considerati hanno mostrato per ogni 10.000 anziani:

- +0,6 (da -1,5 a +2,7) ricoveri per polmonite e influenza;
- +2,3 (da -2,8 a +7,4) ricoveri per malattie respiratorie;
- +5,1 (da -2,7 a +12,8) ricoveri per malattie circolatorie;
- +9,1 (da -1,4 a +19,6) ricoveri totali;
- +1,1 (da -1,0 a +3,3) morti totali.

Quando Anderson ha considerato il cambiamento nelle percentuali di copertura vaccinale avvenuto a 65 anni, la conseguente **efficacia pratica della vaccinazione è stata rispettivamente:**

-3,9% (da -8,5 a +0,6) ricoveri totali (**NB: il segno "meno" per l'efficacia pratica vaccinale significa un effetto negativo, cioè che in tendenza i ricoveri sono aumentati**)

-5,8% (da -25,3 a +12,9) ricoveri per polmonite e influenza,

-3,6% (da -11,6 a +4,3) ricoveri per malattie respiratorie,

-4,4% (da -11,0 a +2,3) ricoveri per malattie circolatorie

-4,3% (da -12,6 a +3,8) mortalità totale (anche sotto questo aspetto dunque, come per tutte le voci precedenti, l'esito indesiderato in questione ha mostrato tendenza all'aumento).

La conclusione dei sottoscritti medici firmatari è che non sia coerente con questi risultati continuare a estendere la vaccinazione universale degli anziani ≥ 65 anni (aggiungendovi quella dei bambini, dei sanitari, delle gravide...). Infatti una vaccinazione antinfluenzale **indiscriminata delle suddette fasce d'età/categorie può produrre effetti netti sfavorevoli** a livello della comunità. È noto che i portatori di alcune patologie possono trarre giovamento dalla vaccinazione, ma questi dati confermano la necessità che la scelta vaccinale sia sempre ponderata a livello individuale.

In definitiva, in base alle conoscenze più valide oggi disponibili, **il bilanciamento tra rischi e benefici attesi da una vaccinazione antinfluenzale indiscriminata (o peggio addirittura obbligatoria) degli anziani e di intere categorie di adulti rischia di pendere dalla parte dei rischi e degli effetti dannosi.**

B) Quanto all'argomento contingente che tale vaccinazione favorirebbe la **diagnosi differenziale dalla COVID-19**, i dati mostrano che **è privo di fondamento**. La seguente tabella riporta la proporzione di influenze vere rispetto al totale delle sindromi influenzali (clinicamente indistinguibili dalle influenze, e che le ricomprendono) in base ai dati dei Rapporti Virologico ed Epidemiologico dell'Istituto Superiore di Sanità:

Casi di influenza, positivi ai virus influenzali, casi stimati di influenza (ipotesi massima)*

stagioni influenzali	casi di influenza secondo il Ministero	campioni biologici analizzati		casi positivi ai virus influenzali	
		totale	positivi ai virus		
			val. assoluti		in %
2013-2014	4.502.000	4.426	1.033	23,3	1.049.000
2014-2015	6.299.000	10.471	3.715	35,5	2.236.000
2015-2016	4.877.000	8.971	2.450	27,3	1.331.000
2016-2017	5.441.000	12.034	3.518	29,2	1.591.000
2017-2018	8.677.000	16.135	5.494	34,1	2.954.536
2018-2019	8.104.000	20.009	6.368	31,8	2.579.153
2019-2020	7.595.000	16.146	3.760	23,3	1.768.686
Totale	45.495.000	88.192	26.338	29,9	13.509.375

* elaborazione a cura R. Volpi, dai dati Rapporto Virologico e del Rapporto Epidemiologico Istituto Superiore di Sanità.

Il numero in evidenza che sintetizza la tabella ci dice che solo il 29,9% (meno di $\frac{1}{3}$) delle malattie invernali chiamate "sindromi influenzali" (o "casi di influenza" nell'espressione ministeriale) sono influenze vere.

L'efficacia media del vaccino antinfluenzale è stimata al 44% (Sah P et al. Proc Natl Acad Sci USA 2019;116: 20786-92), cioè il vaccino riesce a prevenire meno della metà dei casi di influenza vera.

Il 44% del 29,9% è circa il **13%**: questa è dunque la riduzione media di sindromi influenzali che si potrebbe sperare di ottenere da una vaccinazione generalizzata. **Nella pratica**, la riduzione attesa in Italia con l'estensione o l'obbligo vaccinale sarebbe verosimilmente **inferiore a questo 13%**, anche perché metà della popolazione anziana si vaccina già comunque ogni anno. Una riduzione così insignificante della probabilità che si tratti di influenza sarebbe del tutto priva di interesse nell'eventuale diagnosi differenziale tra sindromi infettive del tratto respiratorio e COVID-19.

Inoltre il fenomeno dell'**interferenza virale** (si veda la documentazione riportata al cap. 12 del documento <https://fioritieditore.com/salute-e-istituzioni/>, incluso l'unico RCT su questo tema – Cowling B et al. *Clinical Infectious Diseases* 2012) rende plausibile, nei vaccinati contro l'influenza, un aumento di *altre* virosi respiratorie non influenzali, che potrebbe ridurre ulteriormente o persino vanificare quel già minuscolo 13%.

È chiaro che in tale prospettiva, ai fini della diagnosi differenziale rispetto alla COVID-19, una riduzione irrilevante delle sindromi influenzali richiederebbe comunque un tampone. Il messaggio trasmesso dalla comunicazione mediatica è persino pericoloso, perché un vaccinato che lo recepisce in modo acritico potrebbe pensare che – se la vaccinazione “esclude un'influenza” – il suo primo raffreddore sia una COVID-19.

Peraltro, la diagnosi differenziale tra influenza e COVID-19 si può basare su test rapidi sui tamponi orofaringei, già in uso per l'influenza e capaci di dare risposte in pochi minuti (Seki Y, et al. *PLoS ONE* 2020; 15(5): e0231217), mentre notizie recenti (Corsera, 15 luglio) sono di una validazione dei tamponi/**test rapidi di screening** per il virus Sars-CoV-2. Questi test rapidi consentono di isolare subito i soggetti che potrebbero essere contagiosi, riservando a loro la conferma diagnostica tramite i più impegnativi test con la biologia molecolare.

C) Ci sono dubbi anche sul carico assistenziale “alleggerito”. Le revisioni Cochrane degli studi, eterogenei, mostrano che su adulti sani di 16-65 anni (De Micheli et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 2, Art. No.: CD001269) la vaccinazione farebbe in media risparmiare circa il 4% di una giornata lavorativa. Se la giornata fosse di 8 ore, cioè di 480 minuti, un risparmio medio del 4% si tradurrebbe in meno di 20' risparmiati *una tantum*, da cui andrebbe ancora detratto il tempo di lavoro, modesto per i sanitari in un ospedale, maggiore altrove, per spostarsi dalla propria sede operativa al punto di vaccinazione, oltre all'eventuale attesa di ricevere la prestazione e al tempo d'inoculazione, senza contare possibili effetti avversi. Ma i nuovi vaccini ad alta dose sono da un lato più immunogeni, dall'altro anche più reattogeni. Se parte degli adulti sperimentasse eventi avversi “banali” in proporzioni simili a quelle riportate negli ultra65enni in una ricerca randomizzata con sorveglianza attiva (Chang LJ, et al. *Vaccine* 2019;37, 5825-34 – la sorveglianza attiva è l'unica idonea a rilevare le reazioni in modo valido), è plausibile che l'operatività di questi lavoratori ne sarebbe indebolita. Ad esempio, negli anziani il 41,3% dei vaccinati ha avuto dolore in sede d'iniezione, e nel 3,6% dei vaccinati questo è durato da 4 a 7 giorni, mentre nello 0,5% dei vaccinati più di 7 giorni, configurando eventi avversi locali di **grado 2** “richiedenti interventi terapeutici addizionali, interferenti con le normali attività ma senza rischi permanenti”, o di **grado 3**, che “hanno interrotto le attività quotidiane, interessato lo stato clinico in modo significativo, o richiesto un intervento terapeutico intensivo”. E gli adulti possono avere reazioni più forti rispetto agli anziani. Un esempio di quanto può accadere vaccinando *tutti* gli adulti lo ha dato l'intero equipaggio di una fregata norvegese (Munch JS, et al. *Int Marit Health* 2010; 61,4:246–50), che ha mostrato effetti avversi in 100/133 marinai (75%), con queste percentuali di effetti classificati *gravi* nei primi 3 giorni: dolore muscolare 11%, cefalea 7%, fatica 7%, malessere 7%, dolore articolare 6%, febbre 5%, insonnia 5%; e il 9% per un giorno non ha potuto lavorare. Le ipotesi degli autori per spiegare questa alta incidenza di reazioni serie sono state: o il tipo di vaccino antinfluenzale, o la vaccinazione del 100% degli adulti, mentre nei vari paesi la maggioranza degli adulti *non* si vaccina (ndr: compresi coloro che, dopo prime esperienze negative, non intendono ripeterle).

Certo un'influenza dà in media effetti avversi molto maggiori di una vaccinazione, ma il rapporto non è tra 1 sindrome influenzale e 1 vaccinazione, ma tra 1 sindrome influenzale e 42 vaccinazioni nell'anziano: infatti **per prevenire 1 sindrome influenzale occorre vaccinare in media 42 anziani ≥65 anni** (Demicheli V, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 2. Art. No.: CD004876).

Per illustrare con un esempio cosa significhi, posto che l'aspettativa media di vita per un maschio italiano nel 2019 era di 81 anni, se due maschi di 60 anni (età a cui l'antinfluenzale è divenuta gratuita) si vaccinano ogni anno fino agli 81, l'esito medio di queste 42 iniezioni di vaccino sarà che a uno solo dei due sarà risparmiata 1 sindrome influenzale (nell'arco dei 42 anni/uomo).

Nel caso degli adulti, bisogna vaccinarne in media varie decine per prevenire 1 sola influenza, e per prevenire 1 influenza nelle donne gravide bisogna vaccinarne in media 55 (*De Micheli et al. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 2, Art. No.:CD001269*).

Si è ancora in tempo per una discussione scientifica basata sui dati, senza invocare il principio di autorità per sopprimere il confronto.

Data: 28/08/2020

- Alberto Donzelli, Medico specialista in Igiene e Medicina Preventiva, già Direttore Servizio Educazione Appropriata ed EBM ex ASL Milano – Consiglio Direttivo e Comitato Scientifico Fondazione *Allineare Sanità e Salute*
- Piergiorgio Duca, Medico specialista in Statistica Medica e Biometria, Ordinario Unità di Statistica Medica e Biometria - Dipartimento Scienze Cliniche Ospedale Sacco - Settore Universitario – Università degli Studi - Milano
- Adriano Cattaneo, Medico Epidemiologo, già Ricerca su Servizi Sanitari e Salute Internazionale, Centro Collaboratore OMS per Salute Materno Infantile, Istituto per l'Infanzia, Trieste – membro Gruppo di Coordinamento NoGrazie
- Paolo Bellavite, Medico specialista in Ematologia, già Professore di Patologia Generale Università di Verona
- Daniele Agostini, Medico Epidemiologo, specialista in Igiene e Medicina Preventiva – membro Gruppo di Coordinamento NoGrazie – Bologna
- Sergio Conti Nibali, Pediatra di Famiglia, Direttore UPPA *Magazine* - Messina
- Eugenio Serravalle, Medico specialista in Pediatria preventiva, Puericultura Patologia Neonatale, Presidente Associazione Studi e Informazione sulla Salute – Pisa
- Roberto Volpi, statistico e saggista – Firenze
- Eduardo Missoni, Medico specialista in Medicina Tropicale, Docente di Salute Globale e Sviluppo Università Bocconi
- Monica Sutti, Medico di Medicina Generale, specialista in Medicina Interna, Presidente della Fondazione *Allineare Sanità e Salute*
- Franco Berrino, Medico Epidemiologo, specialista in Anatomia Patologica, già Direttore Dipartimento Medicina Preventiva e Predittiva Istituto Tumori di Milano, Comitato Scientifico *Fondazione Allineare Sanità e Salute*
- Antonio Bonaldi, Medico specialista in Igiene e Medicina Preventiva, già Direttore sanitario di Aziende Ospedaliere/Universitarie (Verona, ICP Milano, Monza, Bergamo)
- Rossana Becarelli, Medico specialista in Igiene e Medicina Preventiva, già Direttore Sanitario Ospedale San Giovanni Antica sede – AOU Città della Salute e della Scienza – Torino
- Giuseppe Miserotti, Medico di Medicina Generale (MMG); animatore di formazione MMG
- Patrizia Gentilini, Medico specialista in Oncologia Generale e in Ematologia, membro del Comitato Scientifico ISDE (Medici per l'Ambiente) Italia
- Paola Zambon, Medico specialista in Medicina del Lavoro e in Allergologia, già Direttore Registro Tumori Veneto, ricercatore senior Università Padova, membro del Comitato Scientifico ISDE Italia
- Paolo Crosignani, Medico specialista in Igiene e Medicina Preventiva e in Statistica Medica e Biometria, membro del Comitato Scientifico ISDE Italia
- Luca Iaboli, Medico Gruppo NoGrazie, Coordinatore redazionale di Farmaco-logico, bollettino affiliato alla rete ISDB (rete internazionale di bollettini/riviste di informazione su farmaci e terapie, indipendenti dall'industria farmaceutica)