

[TUTTO SU]

Vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica

La prima esperienza in Italia con vaccino spray nasale nella campagna antinfluenzale 2020-2021.

L'INFLUENZA RAPPRESENTA UN GRAVE PROBLEMA di Sanità pubblica con un considerevole impatto epidemiologico, clinico ed economico. Ciò è riconducibile a più fattori: l'ubiquità e la contagiosità della malattia, la variabilità antigenica dei virus, l'andamento epidemico, periodicamente pandemico, di ciascuna stagione influenzale, la possibilità di complicanze gravi, i costi legati alla gestione di queste complicanze e gli altri costi socioeconomici connessi al carico dell'influenza.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) il virus influenzale colpisce complessivamente ogni anno il 5-15% della popolazione adulta globale, incidenza che sale al 20-30% nei bambini. L'influenza causa dai 3 ai 5 milioni di casi di malattia grave ogni anno, con circa 250.000-500.000 decessi nel mondo.

Per l'European Center for Disease Control (ECDC) l'influenza rappresenta approssimativamente il 30% del carico di tutte le malattie trasmissibili: ogni anno negli stati membri europei sono stimate circa 40.000 morti premature connesse all'influenza.

Anche negli Stati Uniti, secondo gli ultimi dati dei Centers for Disease Control (CDCs), il peso annuale dell'influenza è molto significativo: si stimano dalle 140.000 alle 810.000 ospedalizzazioni/anno e dal 2010 si contano tra i 12.000 e i 61.000 decessi annui per tale causa.

In Italia, l'incidenza dell'influenza, secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità, si aggira mediamente intorno al 9% (range: 4-15%) nella popolazione generale,

mentre nella fascia d'età 0-14 anni, che risulta essere quella più colpita, è pari a circa il 26% (range: 12-40%). Durante le epidemie influenzali annuali il picco di casi viene raggiunto, solitamente, tra gennaio e febbraio.

In particolare, nel 2019-2020 il picco si è verificato nella I settimana di febbraio con un'incidenza di 12,62/1000 abitanti nella popolazione generale, 38/1000 nei soggetti tra 0 e 4 anni; 28/1000 tra 5-14 anni; 10/1000 tra 15-64 anni; 4/1000 nei soggetti > 65 anni.

In Italia la stima delle morti per influenza, legate per la maggior parte alle complicanze ad essa associate, è di circa 8000 casi all'anno: il 76% della mortalità si verifica negli individui con più di 50 anni, mentre l'80% dei casi gravi e l'85% dei decessi colpisce soggetti che possiedono già almeno una patologia cronica.

I dati di siero-prevalenza evidenziano che la maggior parte dei bambini a 6 anni è stata già infettata da almeno un ceppo di virus influenzale. Peraltro, sebbene l'influenza sia una malattia infettiva comune in età pediatrica, le forme gravi o mortali sono rare. Nella valutazione di questi dati è interessante notare, però, che la mortalità interessa per lo più bambini senza concomitanti patologie croniche.

Si ritiene che la vaccinazione antinfluenzale sia una misura in grado di prevenire la diffusione dell'influenza, riducendone anche le complicanze e la mortalità; tuttavia, l'attuazione dei programmi di vaccinazione richiede investimenti economici.

Sono stati pertanto condotti numerosi studi per valutare il rapporto costi-benefici nelle diverse fasce di popolazione. Una review italiana pubblicata sulla rivista *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* evidenzia come la vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica abbia consentito, secondo diversi studi, il contenimento dei costi e si sia dimostrata una strategia conveniente a breve e a lungo termine.

Lo scopo del programma di vaccinazione universale nei bambini è quello di ridurre l'impatto dell'influenza sulla sa- →

Chiara Gasparini¹, Miriam Acunzo¹, Andrea Biuso¹,
Stefania Roncaglia¹, Francesca Migliavacca¹,
Catia Rosanna Borriello², Caterina Bertolini², Annalisa
Orenti³, Patrizia Boracchi³, Gian Vincenzo Zuccotti¹

¹ Dipartimento di Pediatria Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi e Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano

² UOC Vaccinazioni, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

³ Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Laboratorio di Statistica Medica, Epidemiologia e Biometria "G.A. Maccaro", Università degli Studi di Milano

→ lute pubblica fornendo protezione diretta alla popolazione pediatrica e, di conseguenza, indiretta a tutta la popolazione con la riduzione della trasmissione del virus, dal momento che i bambini sono i principali propagatori dell'influenza e rappresentano un serbatoio cruciale del virus.

Ad oggi esistono due tipologie di vaccini utilizzabili in età pediatrica: vaccini antinfluenzali inattivati (Inactivated Influenza Vaccines, IIVs) e vaccini antinfluenzali vivi attenuati (Live Attenuated Influenza Vaccines, LAIVs). Questi ultimi (LAIVs) sono attualmente approvati per l'utilizzo in Europa, Stati Uniti e Canada. Negli Stati Uniti, il vaccino nasale quadrivalente vivo attenuato (LAIV₄) è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'influenza di soggetti sani, non in gravidanza, tra i 2 e i 49 anni d'età, in Europa ed Italia dai 2 ai 18 anni.

Fluenz Tetra™, vaccino antinfluenzale vivo attenuato quadrivalente nasale, della categoria LAIV₄, utilizzato nei bambini e adolescenti tra i 2 e 18 anni, ha mostrato numerosi vantaggi rispetto al vaccino antinfluenzale inattivato (IIV), come la capacità di indurre una risposta immunitaria direttamente nel sito di infezione. LAIV₄, in grado di elicitare risposte anticorpali mucosali nasali IgA-mediate e una forte risposta immunitaria cellulo-mediata, è risultato più efficace nel prevenire la malattia influenzale nei bambini rispetto al vaccino inattivato in molti studi comparativi.

Prima di essere commercializzato LAIV è stato testato in un ampio trial di fase III ed è stato dimostrato che la sua somministrazione, rispetto al IIV, si associa significativamente ad una maggiore incidenza di respiro sibilante nei bambini di età inferiore a 24 mesi e ad un maggiore tasso di ospedalizzazione tra i 6 e gli 11 mesi. Per tale ragione, LAIV non è approvato per l'utilizzo nei soggetti al di sotto dei 24 mesi di vita.

Nei bambini di età superiore a 2 anni e negli adolescenti LAIV è generalmente ben tollerato e gli studi effettuati concordano nel registrare eventi avversi per lo più di intensità lieve-moderata: il più comune tra questi è la rinorrea/congestione nasale, che si è manifestata in una percentuale significativamente maggiore di soggetti vaccinati con LAIV rispetto a IIV.

In particolare, uno studio pilota di coorte condotto in Inghilterra sull'utilizzo del vaccino nasale vivo attenuato nella popolazione 2-17 anni ha riportato come effetti collaterali principali la congestione nasale nel 43,4% dei soggetti vaccinati, il malessere generale nel 22,6% e la tosse nel 20,8%. Si sono invece verificati sporadicamente il respiro sibilante/wheezing (2,3%), l'epistassi (2,3%), il rash cutaneo (2,1%) e le reazioni di simil-ipersensibilità

al vaccino (1,3%) che poi si sono dimostrate non vere reazioni da ipersensibilità.

I dolori muscolari, invece, in un altro studio, sono stati registrati meno frequentemente nei soggetti vaccinati con LAIV rispetto a quelli vaccinati con IIV in seguito alla prima dose.

Negli USA, la vaccinazione contro l'influenza è attualmente raccomandata per tutta la popolazione a partire dai 6 mesi di vita, sia per prevenire l'infezione che per ridurre la gravità delle sue possibili complicanze. Nel 2019 la percentuale di bambini e adolescenti americani vaccinati di età compresa tra i 6 mesi ed i 17 anni si è attestata intorno al 64%.

L'ultimo report dell'ECDC riporta che solo sei Stati membri dell'Unione Europea raccomandano la vaccinazione nei bambini ed adolescenti sani e le indicazioni variano da Stato a Stato per quanto riguarda le fasce d'età pediatrica.

Il Regno Unito risulta essere lo Stato con la maggiore copertura vaccinale, quasi vicina al target europeo del 75% della popolazione vaccinata; è anche tra i primi Paesi che ha introdotto un programma universale di vaccinazione nell'età pediatrica (2013-2014). Una review pubblicata nel 2015 ha descritto l'attuazione nel Regno Unito del nuovo programma di immunizzazione antinfluenzale con il vaccino antinfluenzale vivo attenuato spray nasale, nell'ambito dell'assistenza primaria, per bambini tra i 2 e i 3 anni. Il vaccino antinfluenzale si è rivelato ben tollerato dalla maggior parte dei bambini.

In Italia, fino al 2019, la vaccinazione contro l'influenza veniva raccomandata a tutti i soggetti di età maggiore a 65 anni e a quelli con patologia cronica di qualsiasi età. Nei bambini ed adolescenti la copertura vaccinale, pur variando tra una regione e l'altra, è comunque molto bassa ed oscilla tra 1,9% nel sottogruppo 9-14 anni e 15-17 anni ed il 4,2% nel sottogruppo 2-4 anni.

Nell'ambito della campagna antinfluenzale italiana 2020-2021, la raccomandazione vaccinale è stata estesa anche ai bambini dai 6 mesi ai 6 anni. Regione Lombardia, per ampliare la copertura vaccinale nella popolazione pediatrica, ha introdotto per la prima volta in Italia il vaccino Fluenz Tetra™. Somministrato dai Pediatri di libera scelta (PLS) e dalle Aziende Socio-Sanitarie Territoriali (ASST), nei centri vaccinali, negli ospedali ed in ulteriori hub dislocati per Milano, Fluenz Tetra™ si è aggiunto così al vaccino iniettivo inattivato già utilizzato (Vaxigrip Tetra).

In Lombardia, nella prima fase della campagna vaccinale 2020-2021, Fluenz Tetra™ è stato riservato ai soli

bambini tra 2 e 6 anni (dose unica anche ai bambini non precedentemente immunizzati, autorizzata dall'Agenzia Italiana del Farmaco) e da metà dicembre 2020 l'offerta è stata estesa anche ai bambini e adolescenti dai 6 anni compiuti fino ai 18 anni.

Oltre ai soggetti sani tra 2 e 18 anni hanno potuto ricevere il vaccino spray nasale bambini ed adolescenti

con patologia cronica per la quale il vaccino non è controindicato; in tali casi è stata prevista una sola dose se in precedenza già vaccinati o di età superiore a 9 anni, 2 dosi se mai vaccinati o con età inferiore a 9 anni.



Materiali e metodi

Il presente studio osservazionale è stato condotto dal Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, dell'Università degli Studi di Milano in collaborazione con l'ASST Fatebenefratelli-Sacco nell'ambito della campagna antinfluenzale 2020-2021 svoltasi tra novembre e la fine di dicembre 2020, presso le 6 sedi appositamente preposte alla vaccinazione nell'area metropolitana di Milano, ove sono state eseguite 9292 vaccinazioni con Fluenz Tetra™ a 7675 bambini tra 2 anni e 6 anni e 1617 ragazzi tra 7 e 18 anni.

Il principale obiettivo dello studio è stato quello di valutare il numero di reazioni avverse, la loro gravità e l'eventuale presenza di fattori in grado di influenzarle. Sono stati raccolti i dati demografici dei vaccinati e delle loro famiglie al fine di valutare l'uniformità di accesso alle cure. Inoltre, è stato misurato il grado di soddisfazione rispetto alla vaccinazione e l'intenzione di ripeterla nell'anno successivo, sia dei genitori che degli operatori sanitari, con lo scopo di individuare dei fattori che possano aiutare la pianificazione della campagna vaccinale 2021-2022.

A tutte le famiglie dei vaccinati, il giorno della vaccinazione è stato consegnato un questionario anonimo ad adesione volontaria con il quale sono stati raccolti i dati demografici del bambino (sesso, data di nascita, luogo di nascita, età gestazionale alla nascita, presenza di fratelli e sorelle, età di ingresso in comunità, vaccinazione antinfluenzale nel 2019-2020, regolarità del calendario vaccinale) dei genitori (data di nascita, luogo di nascita, livello di istruzione, occupazione, vaccinazione antinfluenzale nel 2019-2020 e nel 2020-2021) e l'eventuale presenza di malattie croniche per entrambi (scelta multipla: deficit del sistema immunitario, malattie allergiche, malattie cardiologiche, malattie gastrointestinali, malattie infettive croniche, malattie neurologiche, malattie polmonari, malattie allergiche, malattie nefrologiche, tumori, malattie autoimmuni, malattie endocrinologiche, sindromi).

I genitori sono stati contattati telefonicamente tra uno e tre mesi dopo il vaccino ed è stato chiesto loro se ci fossero state reazioni avverse immediate, entro le 4 ore successive la vaccinazione, e/o reazioni tardive e/o ricovero ospedaliero entro una settimana dalla vaccinazione.

È stato chiesto un giudizio al genitore riguardo l'intensità di ciascuna reazione avversa; sono state definite come lievi quelle di durata inferiore a 3 giorni e che non hanno interferito con le normali attività del bambino, moderate quelle di durata inferiore a 3 giorni ma che hanno parzialmente modificato le abitudini di vita, gravi se di durata \geq a 3 giorni e/o che hanno richiesto una consulenza medica.

La febbre è stata definita lieve se $37,5^{\circ}\leq TC \leq 38^{\circ}C$, moderata se $38,1^{\circ}C \leq TC \leq 38,9^{\circ}C$ e grave se $TC > 38,9^{\circ}C$.

Infine, è stato indagato il grado di soddisfazione della vaccinazione da parte dei genitori (scelta multipla: per nulla, poco, abbastanza, molto, moltissimo) e l'intenzione di ripeterla l'anno successivo (scelta multipla: sì, no, non lo so).

Da ultimo, a campagna antinfluenzale conclusa, è stato inviato tramite e-mail un questionario a compilazione elettronica su Google form a tutti gli operatori sanitari in cui sono stati richiesti i dati demografici, quali età, sesso, occupazione (medico specializzando, medico specialista, infermiere, assistente sanitario), la precedente esperienza vaccinale (scelta multipla: nessuna, occasionale, di routine), il giudizio sull'esecuzione del Fluenz Tetra™ (scelta multipla: molto facile, facile, indifferente, difficile, molto difficile), il giudizio complessivo su quest'esperienza (scelta multipla: pessima, sufficiente, discreta, molto buona, ottima) e l'intenzione di ripeterla l'anno successivo (scelta multipla: sì, no, non lo so).

Metodi statistici

Le caratteristiche dei bambini vaccinati con Fluenz Tetra™ e dei loro genitori sono descritte riportando il numero e la percentuale di soggetti con le diverse caratteristiche. Per ogni carat-

teristica il numero di dati mancanti è riportato ed è escluso dal conteggio della percentuale.

Nella valutazione di tutte le associazioni prese in considerazione, i risultati del modello sono riportati per ognuna delle variabili esplicative in termini di Rischio Relativo (RR) calcolato rispetto ad una categoria di riferimento, con relativo intervallo di confidenza e p-value. $RR > 1$ indica che il rischio di reazioni avverse è più elevato rispetto alla categoria di riferimento, $RR = 1$ indica che il rischio di reazioni avverse è uguale rispetto alla categoria di riferimento e $RR < 1$ indica che il rischio di reazioni avverse è più basso rispetto alla categoria di riferimento.

Per valutare l'associazione tra le reazioni avverse al vaccino e alcune caratteristiche dei bambini sono state calcolate le percentuali di bambini con reazioni avverse a seconda di tali caratteristiche ed è stato fatto un modello di regressione multipla logistica con link log, dove la variabile risposta è la presenza di reazioni avverse e le variabili esplicative sono le caratteristiche sopra elencate.

Similmente per valutare l'associazione tra la presenza di reazioni avverse al vaccino e l'ingresso in comunità e l'età gestazionale alla nascita, nel sottogruppo di bambini in età prescolare sono state calcolate le percentuali di bambini con reazioni avverse relativamente a tali caratteristiche ed è stato fatto un modello di regressione multipla logistica con link log, dove la variabile risposta è la presenza di reazioni avverse e le variabili esplicative sono l'ingresso in comunità e l'età gestazionale inferiore a 37 settimane.

Per valutare l'associazione tra la scelta di non voler rifare il vaccino (o non sapere se volerlo rifare) e la presenza di reazioni avverse, la presenza di malattie infettive dopo la vaccinazione, la scelta di fare l'antinfluenzale al bambino/a perché preoccupati per il Covid, per proteggerlo, la vaccinazione antinfluenzale 2020 della madre, del padre è stata calcolata la percentuale di bambini i cui genitori hanno risposto che non rifarebbero il vaccino antinfluenzale (o non sanno se lo rifarebbero) rispetto ognuna delle caratteristiche sopra elencate ed è stato fatto un



→ **Tabella 1. Caratteristiche demografiche dei bambini.**

Bambini (N:3226) n (%)	
Età	
Prescolari (2-5 anni)	1924 (59,8)
Scolari (6-10 anni)	1179 (36,6)
Adolescenti (11-17 anni)	116 (3,6)
Sesso	
Femmine	1546 (47,9)
Maschi	1680 (52,1)
Luogo di nascita	
Italia	3149 (97,6)
Europa	33 (1)
Extra Europa	44 (1,4)
Età gestazionale alla nascita	
Termine	2855 (88,7)
Pretermine	365 (11,3)
Fratelli/sorelle	
No	623 (19,3)
1	2019 (62,6)
2	471 (14,6)
>2	113 (3,5)
Ingresso in comunità	
Non ancora entrato/a	46 (1,4)
I anno di vita	1041 (32,6)
II anno di vita	1136 (35,6)
III anno di vita	693 (21,7)
IV anno di vita	276 (8,7)
In regola con il calendario vaccinale	3217 (99,7)
Vaccino antinfluenzale 2019-2020	569 (17,6)
Malattie croniche	
Immunodeficienze	-
Malattie allergiche	101 (3,13)
Malattie gastroenterologiche	4 (0,12)
Malattie neurologiche	13 (0,4)
Malattie polmonari	27 (0,84)
Malattie renali	12 (0,37)
Tumori	3 (0,09)
Malattie autoimmuni	8 (0,25)
Malattie endocrinologiche	6 (0,19)
Sindromi	3 (0,09)
Malattie cardiologiche	7 (0,22)
Malattie infettive acute nel 2020	
No	1531 (47,5)
1 volta	1098 (34)
2 volte	422 (13,1)
> 2 volte	175 (5,4)
Terapia antibiotica nel 2020	
No	2447 (75,8)
1 volta	628 (19,5)
2 volte	116 (3,6)
> 2 volte	35 (1,1)

modello di regressione multipla logistica con link log, dove la variabile risposta è la scelta di non rifare il vaccino (o non sapere se volerlo rifare) e le variabili esplicative sono le caratteristiche sopra elencate. Inoltre è stato inserito nel modello un effetto casuale che identifica la famiglia di appartenenza dei bambini.

Risultati

Sono stati raccolti 7074 questionari; di questi 600 sono risultati nulli, per assenza del numero telefonico. Sono state eseguite le telefonate su un campione di 3571 questionari ricevendo una risposta da parte di 2152 famiglie che ci ha permesso di ottenere i dati di 3226 bambini, considerando anche fratelli e sorelle della stessa famiglia, di età compresa tra 2 e 17 anni, egualmente distribuiti tra maschi e femmine (52% vs 48%). La popolazione è stata suddivisa per classe d'età: prescolari [2-5 anni] (59,8%), scolari [6-10 anni] (36,6%) e adolescenti [11-17 anni] (3,6%). I bambini e i ragazzi che hanno partecipato allo studio sono per lo più sani (94,3%), nati a termine (88,7%), in regola con il calendario vaccinale (99,7%) e non vaccinati per influenza nell'anno 2019-2020 (82,4%). Tra i soggetti con patologia cronica (5,7% del totale) 101 sono affetti da malattia allergica (55%) e 27 da malattie polmonari (14,7%). Il restante 30,3% è distribuito equamente tra le seguenti patologie: malattie gastroenterologiche, neurologiche, nefrologiche, autoimmuni, endocrinologiche, cardiologiche, sindromi e tumori. Il 52,5% della popolazione in studio ha presentato almeno una malattia infettiva nel 2020, fino alla vaccinazione, ma la maggior parte di loro non ha assunto terapia antibiotica (75,8%).

Quasi tutti i bambini e ragazzi sono nati in Italia (97,6%) da madre italiana (86,3%) e padre italiano (90%). La maggior parte dei bambini e ragazzi ha almeno un fratello o una sorella (80,7%). I dati demografici della campione in studio sono illustrati in tabella 1.

Abbiamo inoltre valutato i dati epidemiologici dei genitori della popolazione studiata: l'età media delle madri è 38 anni e 42 anni dei padri; entrambi sono per lo più sani (75,8% madri e 83,3% padri) e solo una minoranza ha eseguito la vaccinazione antinfluenzale negli anni precedenti (29,4% madri e 23% padri), mentre intenderebbero vaccinarsi per la stagione 2020-2021 il 54,4% delle madri e il 46,3% dei padri. Per quanto riguarda l'istruzione dei genitori prevalgono gli studi universitari nel 75% delle madri e 64% dei padri, seguiti dai diplomi di scuola secondaria rispettivamente 21% e 29% e dall'istruzione secondaria di I

grado nel 4% e 7% rispettivamente. L'occupazione prevalente nelle madri è insegnante/impiegata (37,6%) seguita da professionista dipendente/independente (29,5%) e nei padri professionista dipendente/independente (31,6%) seguita da insegnante/impiegato (29,3%). I dati sono riportati nella tabella 2.

Sono state indagate le motivazioni che hanno indotto i genitori della popolazione in studio a vaccinare sé stessi ed i propri figli e le modalità con cui sono venuti a conoscenza della campagna vaccinale. La maggior parte delle famiglie ha scelto di eseguire la vaccinazione nei figli "per proteggerli" (54,6%), "perché preoccupati per la Covid-19" (44,9%); le altre motivazioni sono state: "perché consigliato dal pediatra di famiglia" (33,6%), "per proteggere altre persone della famiglia" (26,7%), "perché consigliato dal medico che segue il bambino" (5,5%). La principale modalità con cui i genitori sono venuti a conoscenza della possibilità di eseguire la vaccinazione è stata il passaparola (39,8%), che è avvenuto per lo più tra genitori dello stesso gruppo classe, seguita dall'informazione da parte del medico che segue il bambino (30,6%), da internet (26,9%), ricerca personale (15%), carta stampata (4%) telecomunicazioni (7,5%) e altro (2,6%). In particolare, emerge la prevalenza del ruolo del medico tra i genitori con istruzione primaria (37%), del medico e passaparola tra i genitori di cui almeno uno con titolo secondario di II grado (35,7% e 35,7%) e del passaparola tra i genitori di cui almeno uno con titolo terziario (40,7%).

Confrontando la presenza di malattie croniche nel bambino e la modalità con cui i genitori sono venuti a conoscenza della campagna vaccinale emerge la prevalenza del ruolo del medico che segue il bambino tra i bambini con patologie croniche (50%) rispetto ai bambini sani (30%) ($p=0,003$). Il passaparola risulta invece la modalità prevalente tra i bambini senza malattie croniche (40,2%) rispetto ai bambini con patologie croniche (26,8%) ($p=0,052$).

Al contatto telefonico a 1-3 mesi dalla vaccinazione sono state registrate una o più reazioni avverse in 801 bambini (24,8% del totale; 26,7% nelle femmine, 23,1% nei maschi) per un totale di 1039 reazioni avverse, di cui 837 di grado lieve (80,6%), 188 di grado moderato (18,1%), 13 di grado severo (1,3%) come mostrato nella tabella 3. Il sintomo più comune è stata la rinite con 545 reazioni (52,5%), seguita da febbre con 254 segnalazioni (24,4%) e dal malessere generale con 97 segnalazioni (9,3%). Le 13 reazioni di grado severo sono così suddivise: 7 rinite, 2 febbre, 1 diminuzione appetito,

Tabella 2. Caratteristiche demografiche dei genitori.

	Madri (N: 2142) n (%)	Padri (N: 2115) n (%)
Età		
20-29 anni	51 (2,4)	22 (1)
30-39 anni	937 (44,2)	627 (30)
40-49 anni	1072 (50,5)	1225 (58,6)
≥50 anni	61 (2,9)	217 (10,4)
Luogo di nascita		
Italia	1848 (86,3)	1903 (90)
Europa	81 (3,8)	47 (2,2)
Extra Europa	213 (9,9)	164 (7,8)
Titolo di studio		
Università	1608 (75)	1355 (64)
Scuola secondaria di II grado	444 (21)	612 (29)
Licenza (elementare e media inferiore)	88 (4)	148 (7)
Malattie croniche		
Immunodeficienze	10 (0,46)	7 (0,32)
Malattie allergiche	236 (10,96)	210 (9,75)
Malattie gastroenterologiche	35 (1,62)	25 (1,2)
Malattie infettive croniche	2 (0,09)	–
Malattie neurologiche	13 (0,6)	7 (0,3)
Malattie polmonari	15 (0,71)	8 (0,4)
Malattie nefrologiche	9 (0,42)	8 (0,4)
Tumori	31 (1,44)	24 (1,1)
Malattie autoimmuni	65 (3,02)	24 (1,1)
Malattie endocrinologiche	84 (3,9)	10 (0,5)
Sindromi	4 (0,19)	3 (0,1)
Malattie cardiologiche	18 (0,84)	34 (1,6)
Vaccinazione antinfluenzale 2019-2020	633 (29,4)	496 (23)
Vaccinazione antinfluenzale 2020-2021	1172 (54,4)	997 (46,3)

Tabella 3. Reazioni avverse.

	Lieve n	Moderato n	Grave n (%)	Totale n (%)
Raffreddore/naso chiuso	424	114	7	545 (52,5)
Riduzione dell'appetito	22	1	1	24 (2,3)
Mal di testa	45	4	1	50 (4,8)
Male ai muscoli	7	3	–	10 (0,9)
Febbre	208	44	2	254 (24,5)
Sangue dal naso	4	2	–	6 (0,6)
Tosse/difficoltà respiratoria	17	7	–	24 (2,3)
Asma	–	–	–	–
Malessere generale	91	6	–	97 (9,3)
Orticaria	1	–	–	1 (0,1)
Macchie sulla pelle	8	3	1	12 (1,2)
Vomito e/o diarrea	10	2	–	12 (1,2)
Otite	–	1	1	2 (0,2)
Edema	–	1	–	1 (0,1)
Totale n (%)	837 (80,6)	188 (18,1)	13 (1,3)	1038

Tabella 4. Suddivisione bambini con reazioni avverse.

Categorie	%
Bambini in età prescolare (2-5 anni)	29,5
Bambini della scuola primaria (6-10 anni)	17,6
Adolescenti (11-17 anni)	19,0
Femmine	26,7
Maschi	23,1
Bambini con nessuna malattia infettiva acuta nel 2020	21,6
Bambini con almeno 1 malattia infettiva acuta nel 2020	78,4
Bambini con nessuna malattia cronica (escluse allergie)	24,5
Bambini con almeno 1 malattia cronica (escluse allergie)	37,5
Bambini con nessuna malattia allergica	24,8
Bambini con malattia allergica	24,8
Bambini non vaccinati con antinfluenzale nel 2019	25,0
Bambini vaccinati con antinfluenzale nel 2019	24,1

1 mal di testa, 1 orticaria, 1 otite perforata. A queste ultime va aggiunto un ricovero per tosse e difficoltà respiratoria a 3 giorni dalla vaccinazione: la diagnosi finale è però risultata essere polmonite da *Mycoplasma pneumoniae* per cui la sintomatologia non è attribuibile alla vaccinazione. Non si sono invece verificate reazioni avverse immediate.

Nella tabella 4 sono riportate le reazioni avverse suddivise per età del soggetto, sesso, presenza di malattie infettive acute nel 2020, malattie croniche, allergiche, aver già eseguito in passato l'antinfluenzale, ingresso in comunità ed età gestazionale alla nascita.

L'analisi statistica delle reazioni avverse, eseguita con il modello di regressione multipla, evidenzia come fattori di aumentato rischio di reazione avversa: l'appartenere alla classe di età 2-5 anni rispetto alla classe 6-10 anni (aRR 1,7, 95% CI 1,5-1,9, p<0,001) e rispetto a quella 11-17 anni (aRR 1,5, 95% CI 1-2,2, p=0,051), l'aver avuto almeno 1 malattia infettiva acuta nel 2020 rispetto al non averle avute (aRR 1,2, 95% CI 1,1-1,4, p=0,004) ed essere affetti da una patologia cronica rispetto a non esserlo (aRR 1,6, 95% CI 1,2-2,1, p=0,001). Si osserva invece una diminuzione della probabilità di avere reazioni avverse nei maschi rispetto alle femmine (aRR 0,9, 95% CI 0,8-1, p=0,011). I bambini in età scolare e gli adolescenti hanno lo stesso rischio di presentare una reazione avversa (aRR 0,9, 95% CI 0,6-1,4, p=0,584), così come i soggetti allergici rispetto ai sani (aRR 1,1, 95% CI 0,7-1,5, p=0,667), e vaccinati con



→ antinfluenzale nel 2019 rispetto ai non vaccinati (aRR 0,9, 95% CI 0,8-1,1, p=0,382).

Limitatamente ai soggetti in età prescolare (gruppo 2-5 anni) abbiamo osservato un numero più elevato di reazioni avverse in coloro che non sono ancora entrati in comunità (44,4%), rispetto a chi è entrato nel I, II, III e IV anno di vita (26,3%, 30,2%, 32,3% e 28,2% rispettivamente), mentre la percentuale di reazioni avverse è simile nei soggetti nati a termine (29,9%) e pretermine (26,6%).

In questo gruppo il non essere entrati in comunità rispetto ad essere entrati nel I anno di vita è associato ad una maggiore probabilità di sviluppare reazioni avverse (aRR 1,7, 95% CI 1,2-2,3, p=0,003), come anche l'ingresso in comunità nel III anno di vita rispetto al I anno di vita (aRR 1,3, 95% CI 1-1,5, p=0,021). Invece la prematurità non è un fattore di rischio né protettivo rispetto all'essere nati a termine (aRR 0,9, 95% CI 0,7-1,1, p=0,220).

Al contatto telefonico a 1-3 mesi è stato valutato il gradimento della vaccinazione e l'intenzione di programmarla per la stagione influenzale 2021-2022. Il 36,8% dei genitori è stato assolutamente soddisfatto della vaccinazione, il 47% molto, il 15,2% abbastanza, lo 0,8% poco e lo 0,2% per nulla. L'83,8% dei genitori vorrebbe vaccinare nuovamente i figli con il vaccino antinfluenzale vivo attenuato spray nasale durante la prossima campagna antinfluenzale, il 15,3% non sa se ripeterebbe la vaccinazione e lo 0,9% non ha intenzione di ripeterla. È stato valutato l'impatto dei seguenti fattori sull'intenzione di procedere o meno con la vaccinazione antinfluenzale il prossimo anno: reazioni avverse, motivazioni principali che hanno indotto i genitori a richiedere la vaccinazione ("perché preoccupati per la Covid-19" e "per proteggere il figlio/a"), grado di soddisfazione della vaccinazione e l'aver eseguito la vaccinazione antinfluenzale da parte di madre e padre.

Il 2,7% dei soggetti che hanno presentato reazione avverse e lo 0,5% di quelli che non hanno presentato reazioni avverse non rifarebbe il vaccino (aRR 5,5, 95% CI 2,4-12,5, p<0,001); il 18,5% dei soggetti che hanno presentato reazione avverse e il 14,5% di quelli che non hanno presentato reazioni non sa se rifarebbe il vaccino (aRR 1,3, 95% CI 1,1-1,5, p=0,005); il 79,5% dei soggetti che hanno presentato reazione avverse e l'85,1% di quelli che non hanno presentato reazioni avverse rifarebbe il vaccino (aRR 0,9, 95% CI 0,9-1, p<0,001).

Lo 0,4% dei soggetti che hanno scelto di fare l'antinfluenzale "perché preoccupati per la Covid-19" e l'1,5% di quelli che non hanno

scelto di fare l'antinfluenzale "perché preoccupati per la Covid-19" non rifarebbe il vaccino (aRR 0,3, 95% CI 0,1-0,7, p=0,01); il 18,5% dei soggetti che hanno scelto di fare l'antinfluenzale "perché preoccupati per la Covid-19" il 12,9% di quelli che non hanno scelto di fare l'antinfluenzale "perché preoccupati per la Covid-19" non sa se rifarebbe il vaccino (aRR 1,5, 95% CI 1,2-1,7, p < 0,001); l'81,1% dei soggetti che hanno scelto di fare l'antinfluenzale "perché preoccupati per la Covid-19" e l'85,8% di quelli che non hanno scelto di fare l'antinfluenzale "perché preoccupati per la Covid-19" rifarebbe il vaccino (aRR 0,9, 95% CI 0,9-1, p<0,001).

Lo 0,8% dei soggetti che hanno scelto di fare l'antinfluenzale "per proteggerlo" e lo 1,3% di quelli che non hanno scelto di fare l'antinfluenzale "per proteggerlo" non rifarebbe il vaccino (aRR 0,7, 95% CI 0,3-1,5, p=0,3); il 12,9% dei soggetti che hanno scelto di fare l'antinfluenzale "per proteggerlo" e il 18,5% di quelli che non hanno scelto di fare l'antinfluenzale "per proteggerlo" non sa se rifarebbe il vaccino (aRR 0,7, 95% CI 0,6-0,8, p<0,001); l'86,4% dei soggetti che hanno scelto di fare l'antinfluenzale "per proteggerlo" e lo 80,5% di quelli che non hanno scelto di fare l'antinfluenzale "per proteggerlo" rifarebbe il vaccino (aRR 1,1, 95% CI 1-1,1, p<0,001).

Lo 0,6% dei soggetti le cui madri hanno scelto di fare l'antinfluenzale e l'1,6% di quelli le cui madri hanno scelto di non fare l'antinfluenzale non rifarebbe il vaccino (aRR 0,4, 95% CI 0,2-0,9, p=0,025); il 13,4% dei soggetti le cui madri hanno scelto di fare l'antinfluenzale e il 18% di quelli le cui madri hanno scelto di non fare l'antinfluenzale non sa se rifarebbe il vaccino (aRR 0,8, 95% CI 0,7-1, p=0,099); l'86,1% dei soggetti le cui madri hanno scelto di fare l'antinfluenzale e l'80,8% di quelli le cui madri hanno scelto di non fare l'antinfluenzale rifarebbe il vaccino (aRR 1, 95% CI 0,9-1, p=0,055).

Lo 0,7% dei soggetti i cui padri hanno scelto di fare l'antinfluenzale e l'1,4% di quelli i cui padri hanno scelto di non fare l'antinfluenzale non rifarebbe il vaccino (aRR 1, 95% CI 0,2-0,9, p=0,025); il 13,2% dei soggetti i cui padri hanno scelto di fare l'antinfluenzale e il 17,5% di quelli i cui padri hanno scelto di non fare l'antinfluenzale non sa se rifarebbe il vaccino (aRR 0,8, 95% CI 0,7-1, p=0,122); l'86,3% dei soggetti i cui padri hanno scelto di fare l'antinfluenzale e l'81,4% di quelli i cui padri hanno scelto di non fare l'antinfluenzale rifarebbe il vaccino (aRR 1, 95% CI 1-1,1, p=0,074).

Al questionario di gradimento per gli operatori sanitari hanno risposto in 56 con età media

Tabella 5. Questionario operatori sanitari.

Operatori sanitari (N: 56) n (%)	
Sesso	29,5
Femmine	41 (73,2)
Maschi	15 (26,8)
Occupazione	26,7
Assistente sanitario	1 (1,8)
Medico specialista	10 (17,9)
Medico specializzando	31 (55,4)
Infermiere	14 (25)
Precedente esperienza vaccinale	37,5
Nessuna	15 (26,8)
Occasionale	19 (33,9)
Di routine	22 (39,3)
Giudizio sull'esecuzione di Fluenz Tetra™	24,1
Molto facile	34 (60,7)
Facile	21 (37,5)
Molto difficile	1 (1,8)
Giudizio complessivo sull'esperienza	
Pessima	1 (1,7)
Sufficiente	3 (5,3)
Discreta	3 (5,4)
Molto buona	22 (39,3)
Ottima	30 (54,6)
Intenzione di ripetere la vaccinazione l'anno successivo	
Sì	53 (94,6)
No	-
Non lo so	3 (5,4)

di 40 anni, per lo più donne (73,2%). La maggior parte sono medici specializzandi (55,4%), seguiti da infermieri (25%), medici specialisti (17,9%) e infine da un assistente sanitario (1,8%). Il 39,3% di loro afferma di eseguire di routine vaccinazioni, il 33,9% di eseguirle in modo occasionale e invece il 26,8% di non avere alcuna precedente esperienza vaccinale.

È stato raccolto il loro giudizio sull'esecuzione dello spray nasale: il 60,7% lo ha definito molto facile, il 37,5% facile e solo un soggetto (1,8%) molto difficile.

È stato infine valutato il gradimento complessivo degli operatori riguardo all'esperienza vaccinale con Fluenz Tetra™ e la disponibilità a partecipare nuovamente ad una campagna antinfluenzale con vaccino spray nasale. Il 54,6% ha definito "ottima" questa esperienza, il 39,3% "molto buona", il 5,4% "discreta" e un soggetto (1,8%) "pessima". Il 94,6% rifarebbe questo tipo di vaccinazione, mentre il 5,4% non sa se lo rifarebbe (Tabella 5).

Discussione

L'INDAGINE EFFETTUATA CONFERMA CHE IL VACCINO antinfluenzale quadrivalente vivo attenuato nasale è sicuro nei bambini e ragazzi tra 2 e 17 anni sia per la tipologia delle reazioni avverse rilevate che per la loro intensità.

Infatti, anche nella casistica in studio, la rinite è stata l'effetto collaterale maggiormente rilevato, seguita dalla febbre e dal malessere generale; la tosse e difficoltà respiratoria, invece, in contrasto con le evidenze riportate in alcuni studi, non hanno avuto un peso rilevante nella nostra popolazione. Non è stata riscontrata alcuna reazione avversa immediata. In linea con i dati di letteratura gli effetti collaterali che si sono manifestati nei sette giorni successivi alla vaccinazione sono per lo più di entità lieve o moderata. Anche l'esiguo numero di soggetti che ha presentato reazioni di maggior intensità non ha richiesto il ricovero. Come atteso le reazioni avverse si sono verificate in numero significativamente maggiore tra i bambini di età compresa tra 2 e 5 anni, la popolazione con fascia d'età più vicina al limite anagrafico di utilizzo del farmaco; mentre il rischio di sviluppare effetti collaterali diminuisce di quasi 2 volte nei bambini dai 6 anni di età e negli adolescenti, rendendo l'antinfluenzale spray nasale molto ben tollerato in questi soggetti. Il rischio di effetti indesiderati dopo la vaccinazione è aumentato in modo significativo, oltre che nei bambini in età prescolare, in quelli con malattia cronica, escludendo le allergie, ed in quelli che hanno già presentato almeno una malattia infettiva nell'anno precedente. La frequenza del nido invece potrebbe avere un ruolo protettivo.

Fortunatamente le malattie allergiche, che sono la patologia cronica più comune nel bambino, e la prematurità non aumentano il rischio di avere una qualche reazione. Da sottolineare che, come da indicazione AIFA e da scheda tecnica, sono stati esclusi dalla vaccinazione con Fluenz Tetra™ i soggetti con asma grave ed anafilassi per le proteine dell'uovo.

Dalla raccolta dei dati demografici, delle modalità e delle motivazioni che hanno portato all'esecuzione della vaccinazione antinfluenzale e del grado di soddisfazione di genitori ed operatori sanitari emergono a nostro avviso fattori importanti per la pianificazione della campagna vaccinale 2021-2022.

Nella casistica in oggetto i genitori stranieri sono l'11,9%, sostanzialmente in linea con i dati del Censimento della popolazione di Milano da cui emerge che gli stranieri residenti sono il 14%.

I fattori che invece contraddistinguono la nostra casistica e la differenziano dalla popolazione generale sono il titolo di studio dei genitori (nella nostra casistica il 69,6% dei genitori ha un titolo di studio terziario, il 28% secondario ed il 5,6% primario contro il 28%, 50% e 22% rispettivamente nella popolazione italiana), l'attitudine alla vaccinazione antinfluenzale dei genitori (il 26,2% dei genitori dello studio ha fatto la vaccinazione antinfluenzale nel 2019-2020 e contro il 2,2% dei soggetti tra 18 e 44 anni vaccinati in Lombardia lo stesso anno) e la frequenza della comunità prima dei 3 anni da parte dei bambini (90,4% dei bambini in studio vs 30% nella popolazione del nord Italia con punte del 47% nei figli dei laureati). Questi dati ci fanno ritenere che probabilmente la compagna antinfluenzale non sia stata in grado di raggiungere tutte le fasce della popolazione, ma che siano state privilegiate quelle maggiormente istruite e con conoscenze consolidate in ambito vaccinale.

Il passaparola, rappresentato perlopiù dalla comunicazione informale tra genitori dello stesso gruppo classe, è stata la modalità principale con cui i genitori intervistati hanno dichiarato di essere venuti a conoscenza della campagna vaccinale. La comunità scolastica, intesa come luogo di socialità tra famiglie e non istituzionale, ha dunque avuto un ruolo importante. Invero, la scuola è stata indicata in diversi studi come luogo sul quale intervenire →

Nella casistica in studio, la rinite è stata l'effetto collaterale più rilevato, seguita dalla febbre e dal malessere generale; tosse e difficoltà respiratoria, invece, in contrasto con le evidenze riportate in alcuni studi, non hanno avuto un peso rilevante nella nostra popolazione.

→ per verificare lo stato vaccinale e promuovere programmi educazionali per le famiglie.

Sebbene il medico curante sia ritenuto, in molti studi, la più importante fonte di informazione per i genitori influenzandone la decisione di vaccinare o meno i loro bambini, solo il 30% dei genitori intervistati ha dichiarato di essere venuto a conoscenza della campagna vaccinale tramite il medico che ha in cura il minore; tale percentuale aumenta fino al 50%, restringendo l'analisi solo ai soli soggetti con malattie croniche. In questi ultimi il ruolo del medico è stato decisivo sulla scelta dei genitori di sottoporre alla vaccinazione antinfluenzale i propri figli.

Nonostante la pandemia in corso, più della metà dei genitori ha scelto di vaccinare i figli per "proteggerli", indicando così di aver colto la vera indicazione della vaccinazione antinfluenzale e di aver voluto sfruttare l'opportunità offerta, quest'anno per la prima volta, di

vaccinare gratuitamente anche i bambini e ragazzi sani e con un vaccino di facile somministrazione. La decisione di eseguire la vaccinazione antinfluenzale per questa motivazione, così come l'aver deciso di vaccinarsi da parte dei genitori, si associa con una maggiore forza alla volontà di ripetere la vaccinazione il prossimo anno.

Invece l'aver sottoposto i figli alla vaccinazione perché "preoccupati per la Covid", che è stata comunque una motivazione indicata come importante da molti genitori, può rendere le famiglie indecise rispetto al riconfermare l'esecuzione della stessa il prossimo anno.

Le reazioni avverse sono infine state il fattore che più ha influenzato i pochi genitori che hanno deciso di non ripetere il vaccino il prossimo anno.

Fluenc Tetra™ si è dimostrato non invasivo, semplice e pratico da somministrare anche per operatori poco esperti; come la maggior parte di quelli che hanno preso parte alla campagna vaccinale in oggetto. Questo ha comportato un elevato grado di soddisfazione sia tra gli operatori sanitari stessi che tra i genitori; i primi si sono dichiarati per lo più disponibili a ripetere l'esperienza il prossimo anno ed i secondi, per la maggior parte, intenzionati a vaccinare nuovamente i figli.

Lo studio condotto ci porta ad ipotizzare che la sostanziale sicurezza del vaccino, la facilità di somministrazione e l'alto gradimento da parte delle famiglie e degli operatori sanitari rendano il vaccino antinfluenzale quadrivalente vivo attenuato nasale indicato per la vaccinazione universale di bambini e ragazzi.

Ci sembra altresì di poter affermare che sia opportuno informare e coinvolgere le famiglie capillarmente, anche e soprattutto utilizzando l'ambito scolastico, che ha dimostrato di essere un luogo importante di socializzazione tra le famiglie, e che sia auspicabile che i medici si sentano coinvolti in prima persona nell'educazione sanitaria e vaccinale dei propri pazienti, anche per la vaccinazione antinfluenzale.

Si ringraziano tutte le famiglie che, tramite la Fondazione Buzzi ed ATM, hanno permesso la realizzazione di nuove postazioni vaccinali.

Si ringrazia inoltre tutto il personale che ha aderito alla campagna vaccinale, in particolare i medici specializzandi dell'Università degli Studi di Milano ■

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

- Pebody R G, Green HK, Andrews N, *et al.* Uptake and impact of vaccinating school age children against influenza during a season with circulation of drifted influenza A and B strains, England, 2014/15. *Eurosurveillance* 2015;20.
- Shim E, Brown ST, DePasse J, *et al.* Cost effectiveness of influenza vaccine for U.S. children. *Am J Prev Med* 2016;51:309-17.
- Skwarczynski M, Toth I. Non-invasive mucosal vaccine delivery: advantages, challenges and the future. *Expert Opin Drug Deliv* 2020;17:435-7.
- Carter N J, Curran M P. Live Attenuated Influenza Vaccine (FluMist®; Fluenc™). *Drugs* 2011; 71:1591-1622.
- Belshe R B, Edwards KM, Vesikari T, *et al.* Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007; 356:685-96.
- McNaughton R, Lynn E, Osborne V, Coughtrie A, Layton D, Shakir S. Safety of intranasal quadrivalent live attenuated influenza vaccine (QLAIV) in children and adolescents: a pilot prospective cohort study in England. *Drug Saf* 2016;39:323-33.
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore - Fluenc Tetra spray nasale, sospensione. 2020. [Online]. Available: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000690_043173_Fl.pdf&retry=0&sys=m0b113. [Accessed: 27-Apr-2021].
- Regione Lombardia - Giunta Direzione Generale Welfare. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021: indicazioni in merito alla campagna antinfluenzale in Regione Lombardia. Milano, Protocollo G1.2019.0028685 del 13/08/2019, 2019.
- Lindley M C, Boyer-Chu L, Fishbein DB, *et al.* The role of schools in strengthening delivery of new adolescent vaccinations. *Pediatrics* 2008;121 (Suppl 1):S46-S54.
- Burnett R J, *et al.* Addressing public questioning and concerns about vaccination in South Africa: A guide for healthcare workers. *Vaccine* 2012;30:C72-C78.