

Vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica: sicura ma poco efficace. I risultati della revisione sistematica Cochrane 2018

Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V.

Vaccines for preventing influenza in healthy children

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD004879

Valutare se è vantaggioso proporre la vaccinazione antinfluenzale a tutti i bambini sani significa in termini di sanità pubblica ragionare in termini di efficienza (effectiveness), cioè di efficacia reale riferita in generale alla riduzione dei sintomi simil-influenzali (ILI) e non soltanto considerare l'efficacia (efficacy), cioè la riduzione dei soli casi di influenza. Questi parametri, insieme alla sicurezza, sono valutati dalla revisione sistematica Cochrane di Jefferson e coll. La revisione, di elevata qualità metodologica, ha raccolto 41 trial clinici su vaccini antinfluenzali vivi attenuati o inattivati verso placebo o nessun intervento; inoltre, sono stati mantenuti solo per motivi storici i 19 studi osservazionali (19 di coorte e 11 caso-controllo) presenti anche nella precedente edizione del 2012, ma non sono stati aggiornati perché ininfluenti sulle conclusioni della revisione. Gli autori concludono che per prevenire un caso di influenza dovrebbero essere vaccinati con il vaccino a virus vivo 7 bambini e per prevenire un caso di ILI dovrebbero essere vaccinati 20 bambini, mentre con il vaccino a virus inattivato 5 e 12 bambini rispettivamente. Nonostante la buona qualità, questa revisione con metanalisi, non è stata inclusa nella bibliografia delle raccomandazioni del Ministero della Salute per la vaccinazione antinfluenzale 2020-21 per l'età pediatrica.

Influenza vaccination in children: safe but not very effective. The results of the Cochrane systematic review

Assessing whether flu vaccination is advantageous to propose to all healthy children means in terms of public health to think in terms of effectiveness, that is, real efficacy generally referring to the reduction of flu-like symptoms (ILI) and not only considering the efficacy in terms of reduction of flu cases. These parameters, together with safety, are assessed by Jefferson et al. Cochrane's systematic review. The review, of high methodological quality, collected 41 clinical trials on live attenuated or inactivated vaccines against placebo or no intervention. Moreover, the 19 observational studies (19 cohort and 11 case-controls) present in the previous 2012 edition were maintained for historical reasons only, but were not updated because they did not affect the conclusions of the review. The authors conclude that 7 children should be vaccinated with the live virus vaccine to prevent a flu case, and 20 children should be vaccinated to prevent an ILI case, while 5 children and 12 children with the inactivated virus vaccine respectively. Despite the good quality, this review with meta-analysis was not included in the bibliography of the Ministry of Health's recommendations for the 2020-21 flu vaccination for children.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Stabilire gli effetti (efficacia, efficienza e sicurezza) dei vaccini anti-influenzali in bambini sani aggiornando una precedente revisione sistematica [1].

Popolazione

Sono stati inclusi 41 studi randomizzati controllati (RCT, quasi-RCT, studi controllati comparativi); 21 studi di coorte e 12 studi di caso-controllo. Criteri inclusione: popolazione sana di età < 16 anni, qualsiasi vaccinazione anti-influenzale confrontata con placebo o nessun intervento.

La ricerca è stata eseguita su Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov.

Intervento

Vaccini anti-influenzali vivi attenuati o inattivati, indipendentemente dal dosaggio, preparazione e schedula.

Controllo

Placebo o nessun intervento.

Outcome/Esiti

Primari di efficacia/efficienza:

- influenza: sintomi influenzali con conferma di laboratorio (efficacia);
- malattia similinfluenzale (ILI): solo sintomi influenzali (efficienza);
- otite media con diagnosi clinica;
- patologia delle basse vie respiratorie;
- ricovero;
- morte dei partecipanti allo studio, per influenza o altre cause.

Primari di sicurezza: tutti i tipi di eventi avversi sistemici e gravi. *Secondari:* numero di bambini con assenze scolastiche nel follow-up e numero di giorni scolastici perduti, numero di genitori con giorni lavorativi persi nel follow-up e numero di giorni lavorativi perduti, prescrizione di farmaci, utilizzo di servizi extraospedalieri.

È stato utilizzato il rischio relativo (RR) come misura complessiva dell'efficacia del vaccino (VE) e calcolata la differenza assoluta di rischio (RD) per i confronti più significativi. È stato calcolato il numero necessario da vaccinare (NNV), ossia il numero di

bambini che deve essere vaccinato per prevenire un caso di influenza o di malattia similinfluenzale.

Tempo

La ricerca è stata aggiornata a dicembre 2016. Gli studi sono stati realizzati tra il 1984 e il 2013.

Risultati principali

Sono stati inclusi 41 trials clinici (> 200.000 bambini). La maggior parte degli studi ha coinvolto bambini di età > 2 anni e ha confrontato vaccini vivi attenuati o vaccini inattivati con placebo o nessuna vaccinazione. Gli studi sono stati condotti per una singola stagione influenzale in USA, Europa occidentale, Russia, e Bangladesh. Restringendo l'analisi agli studi a basso rischio di bias si è osservato che influenza e otite media acuta erano gli unici esiti dove l'impatto dei bias era trascurabile. La variabilità nel disegno e reporting degli studi non ha consentito la metanalisi dei rischi.

Vaccini vivi attenuati

In confronto a placebo o a nessun intervento, i vaccini vivi attenuati probabilmente riducono il rischio di infezione influenzale nei bambini di età 3 - 16 anni da 18% a 4% (RR: 0.22; IC95%: 0.11, 0.41; 7.718 bambini; evidenza moderata) e possono ridurre ILI da 17% a 12% (RR: 0.69; IC 95%: 0.60, 0.80; 124.606 bambini; evidenza bassa). Per prevenire un caso di influenza dovrebbero essere vaccinati 7 bambini, e per prevenire un caso di ILI dovrebbero essere vaccinati 20 bambini. Durante la stagione influenzale l'incidenza di otite media acuta è probabilmente simile dopo vaccinazione o placebo, ma questo dato proviene da un singolo studio con tassi particolarmente elevati di otite media acuta (RR: 0.98; IC95%: 0.95, 1.01; evidenza moderata). Le informazioni disponibili sono insufficienti per determinare l'effetto dei vaccini sull'assenteismo scolastico a causa dell'evidenza molto bassa di uno studio. Vaccinare i bambini può portare a meno giornate lavorative perse dai genitori, sebbene gli intervalli di confidenza includano nessun effetto (RR: 0.69; IC 95%: 0.46, 1.03; evidenza bassa). Non sono disponibili dati sulle più gravi conseguenze delle complicanze influenzali che conducono a ricovero. I dati degli studi che hanno valutato la febbre dopo vaccinazione variano considerevolmente, da 0.16% a 15% nei bambini che hanno ricevuto vaccini vivi, mentre nei gruppi placebo la percentuale variava 0.71% a 22% (evidenza molto bassa). Non sono stati riportati dati sulla nausea.

Vaccini inattivati

In confronto a placebo o a nessun intervento, i vaccini inattivati riducono il rischio di influenza nei bambini di età 2 - 16 anni da 30% a 11% (RR: 0.36; IC 95%: 0.28, 0.48; 1.628 bambini; evidenza alta) e probabilmente riducono ILI da 28% a 20% (RR: 0.72; IC 95%: 0.65, 0.79; 19.044 bambini; evidenza moderata). Per prevenire un caso di influenza dovrebbero essere vaccinati 5 bambini e per prevenire un caso di ILI dovrebbero essere vaccinati 12 bambini. Il rischio di otite media è probabilmente simile nei bambini vaccinati e non vaccinati (31% versus 27%), anche se non può essere escluso un aumento di otite media dopo vaccinazione (RR: 1.15; IC95%: 0.95, 1.40; 884 partecipanti; evidenza moderata). Le informazioni disponibili sono insufficienti per determinare l'effetto dei vaccini sull'assenteismo scolastico a causa dell'evidenza

molto bassa di uno studio. Non sono stati trovati dati sul tempo di lavoro perso dai genitori, ricovero, febbre o nausea. Sono state trovate evidenze limitate su casi secondari, necessità di trattamento per infezione delle basse vie respiratorie e prescrizione di farmaci. Una formulazione di vaccino monovalente pandemico era associato con improvvisa perdita di tono muscolare e disturbo del sonno (narcolessia) nei bambini. Rari sono risultati gli effetti collaterali gravi come le convulsioni febbrili.

Conclusioni

Nei bambini di età 3-16 anni, i vaccini vivi anti-influenzali probabilmente riducono l'influenza (evidenza di certezza moderata) e possono ridurre ILI (evidenza di certezza bassa) nell'arco di una singola stagione influenzale. Nella stessa popolazione anche i vaccini inattivati riducono influenza (evidenza di certezza alta) e possono ridurre ILI (evidenza di certezza bassa). Per entrambi i tipi di vaccino, la riduzione assoluta di influenza e ILI varia considerevolmente tra le popolazioni studiate, rendendo difficile predire come questi risultati possano essere trasferiti nei diversi setting. Sono stati trovati pochissimi studi randomizzati controllati nei bambini sotto i 2 anni. Gli effetti avversi non sono ben descritti negli studi disponibili. Sono necessari approcci standardizzati nella definizione, accertamento e presentazione degli eventi avversi. L'identificazione di tutti i casi di rischio potenziale è al di là dello scopo di questa revisione.

Altri studi sull'argomento

Gli autori della revisione Cochrane oggetto di questa scheda, in un commento apparso sul sito web della Cochrane collaboration, segnalano che le conclusioni a cui è arrivata la revisione sono sostanzialmente definitive, e che difficilmente nuovi RCT potranno modificare gli esiti ottenuti sull'efficacia del vaccino a meno che non compaiano vaccini radicalmente nuovi [<https://community.cochrane.org/news/why-have-three-long-running-cochrane-reviews-influenza-vaccines-been-stabilised>]. La revisione ha raccolto studi pubblicati fino al dicembre 2016 che hanno analizzato l'efficacia del vaccino fino alla stagione influenzale del 2013. Recentemente sono comparsi i vaccini antinfluenzali quadrivalenti (che contengono un secondo ceppo di virus influenzale B, oltre ai due ceppi di virus influenzale A e uno B) che progressivamente stanno sostituendo i vaccini trivalenti; l'efficacia sul campo di questi vaccini nel ridurre le complicanze dell'influenza, i ricoveri e la morte sono ancora oggetto di studio. Un modello di previsione ha indicato, valutando le epidemie influenzali dal 2000 al 2009, il possibile effetto del vaccino quadrivalente vs il trivalente: i risultati, espressi in intervalli possibili del numero di eventi, indicano da 2.200 a 970mila influenze in meno, da 18 a 8.200 ricoveri in meno e da 1 a 485 morti per influenza in meno nella popolazione universale in USA: un range decisamente ampio con esiti abbastanza modesti se si considerano i valori nell'intervallo inferiore [2].

Una revisione sistematica ha raccolto al 15 febbraio 2017 11 trial (17.123 bambini) documentando una riduzione del 4% in otite media acuta (OMA) e del 11% in prescrizione antibiotica. Il numero di bambini necessario da vaccinare per ridurre di un caso di OMA era 25 (IC 95%: 12.5, 100); 10 degli 11 trial erano finanziati dall'industria del farmaco [3].

L'effetto gregge in setting al di fuori dell'ambiente sanitario è sta-

to scarsamente misurato come esito delle campagne di vaccinazione antinfluenzale; una revisione sistematica ha raccolto 9 RCT e 4 studi osservazionali (su oltre 43mila articoli reperiti). Tutti gli studi, ad esclusione di un RCT, sono stati eseguiti su popolazione infantile. La metanalisi eseguita sugli RCT ha indicato un'assenza di efficacia della vaccinazione nei bambini nella protezione dei contatti (OR: 0.62; IC 95%: 0.34, 1.12); la metanalisi sugli studi osservazionali, al contrario, mostra una evidenza di effetto gregge (OR: 0.57; IC 95%: 0.43, 0.77) anche se nessuno di questi studi ha utilizzato la conferma laboratoristica per la diagnosi di influenza. Il grado di evidenza di tutti gli studi della revisione sistematica è considerato basso e non è stato possibile indicare in quale setting (ambiente familiare, comunità, scuola) l'immunità di gregge può essere raggiunta con più efficacia; infine, gli studi selezionati riportano scarsi dati riguardo il rischio di: morte, ricovero ospedaliero e comparsa di polmonite nei contatti. Due RCT non rilevano una riduzione del rischio di ricovero nei contatti dei vaccinati, mentre uno studio osservazionale riporta un maggior numero di ricoveri nei contatti dei vaccinati [4].

Una ulteriore revisione sistematica con metanalisi sugli effetti indiretti della vaccinazione antinfluenzale nella popolazione pediatrica ha raccolto 9 RCT (di qualità definita moderata) e 21 studi osservazionali o ecologici (di qualità descritta come bassa o molto bassa): 20 studi complessivamente rilevano una protezione indiretta (scuola, comunità, contatti familiari) con una stima di efficacia tra il 4 e il 66%. Gli autori concludono che la vaccinazione può offrire una protezione indiretta ai contatti ma non in tutti i setting valutati e che sono necessari studi di migliore qualità per meglio quantificare questo aspetto [5].

Un RCT multicentrico condotto in 13 Paesi (Europa, Asia, America centrale) ha valutato 12.018 bambini di cui 6.006 randomizzati a ricevere il vaccino antinfluenzale quadrivalente inattivato e 6.012 come controllo (bambini vaccinati per altre malattie infettive). Nella prima pubblicazione [6] vengono riportati i dati relativi all'efficacia nel ridurre gli episodi di influenza confermati con test di laboratorio (l'esito considerato è almeno un episodio influenzale): 6% dei bambini vaccinati contro influenza e 12% di quelli nel gruppo di controllo sviluppano almeno un episodio. L'efficacia vaccinale contro gli episodi influenzali definiti moderati-gravi è del 63% (52, 72); quella contro tutti gli episodi di influenza indipendentemente dalla gravità è del 50% (42, 57). In una seconda pubblicazione [7] viene analizzato l'impatto della vaccinazione sulle manifestazioni cliniche influenzali. Tra i due gruppi non risultano differenze nella prevalenza degli episodi similinfluenzali; le manifestazioni più gravi di influenza erano riportate in minor misura nel gruppo dei vaccinati (OR: 0.59; IC 95%: 0.44, 0.77), così come la temperatura $>39^{\circ}\text{C}$ (OR: 0.54%; IC 95%: 0.39, 0.75). È stato necessario vaccinare 19 bambini per prevenire un caso di influenza, 177 bambini per prevenire un caso di polmonite, 376 bambini per prevenire un caso di otite, 46 bambini per prevenire un episodio di temperatura $>39^{\circ}\text{C}$, 231 bambini per prevenire una visita al pronto soccorso, 1.504 bambini per prevenire un ricovero ospedaliero, 36 bambini per prevenire un ciclo di antibiotico. Lo studio è stato finanziato dall'industria farmaceutica produttrice del vaccino. Un RCT in doppio cieco ha coinvolto 5.806 bambini e ha comparato l'efficacia di due dosi di vaccino quadrivalente (2.721 bambini) rispetto al placebo (2.715 bambini), nel ridurre gli episodi di influenza confermati in laboratorio. Lo studio viene sospeso quando all'analisi ad interim si evidenzia un'efficacia del vaccino: svilup-

pano una influenza confermata in laboratorio 120/2.489 bambini vaccinati con il quadrivalente e 245/2.491 bambini che ricevono il placebo; VE: 51.0% (IC 97%: 37.4, 61.9); è necessario vaccinare 20 bambini per prevenire un caso di influenza [8].

Un RCT in aperto ha valutato la immunogenicità e la sicurezza di un vaccino split quadrivalente in 528 bambini (da 6 mesi a 18 anni). Lo studio di fase III non permette di valutare l'efficacia sul campo del vaccino; lo studio è stato finanziato dalla ditta produttrice del vaccino [9]. 124 bambini di 6-48 mesi sono stati randomizzati in uno studio in doppio cieco controllato per valutare l'efficacia di un vaccino trivalente. L'efficacia è stata valutata attraverso l'isolamento virale, tramite PCR su tampone nasale e faringeo; il tampone era eseguito a casa dai genitori in occasione di malattie infettive caratterizzate da temperatura $>37.8^{\circ}\text{C}$ e almeno un sintomo respiratorio e quindi inviato al laboratorio di riferimento. Il tasso di attacco dell'influenza (ossia il tasso di incidenza durante l'epidemia) era 1.8% vs 13.4% rispettivamente nel gruppo vaccinato e non vaccinato (VE: 87%; IC 95%: 0%, 98%). Nel sottogruppo dei bambini 24-48 mesi il tasso di attacco era 0 vs 8 (VE: 100%; IC 95%: 16%, 100%), mentre non è stata dimostrata efficacia nei bambini tra 6 e 24 mesi. Sono stati monitorati possibili effetti avversi della vaccinazione nel follow-up durato sei mesi. Lo studio è in parte stato finanziato dall'industria produttrice del vaccino [10]. Uno studio osservazionale (con disegno caso-test negativo) ha analizzato l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale nella stagione 2017/18 in UK. Nella popolazione pediatrica dai 2 ai 17 anni, per l'influenza A (H3N2) non è stata dimostrata efficacia, per il virus influenzale A (H1N1) il vaccino quadrivalente vivo attenuato (non disponibile in Italia) ha presentato un'efficacia del 90.3% (i dati per il vaccino inattivato non sono stati riportati); l'efficacia del vaccino vivo attenuato quadrivalente sul virus influenzale B è risultata essere del 69.8% (dati non riportati per il vaccino inattivato) [11]. Ricordiamo tuttavia che questo particolare disegno di studio, poco costoso e facilmente realizzabile rispetto alla valutazione di una ampia popolazione, presenta possibili bias che favoriscono una sopravvalutazione dell'efficacia del vaccino. (<https://www.sape-ridoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/1422>). Studi osservazionali secondo il disegno caso test-negativo hanno valutato i casi influenzali in Australia diagnosticati tramite RT-PCR da tampone naso/faringeo. Dall'analisi dei bambini vaccinati vs i non vaccinati la stima dell'efficacia vaccinale nel 2017 è stata del 30.3% (IC 95%: 2.6%, 50.2%) [12] e nel 2018 del 78.8% (IC 95%: 66.9%, 86.4%) [13]. La forte differenza della stima di efficacia, come per altre survey, è probabilmente dovuta ai differenti ceppi di virus influenzale circolanti nelle diverse stagioni influenzali. Uno studio di fase due per un nuovo vaccino antinfluenzale ricombinante vs un vaccino con virus inattivato rileva che il nuovo vaccino è sicuro e appare efficace solo nei bambini >6 anni ma non nei più piccoli [14].

Che cosa aggiunge questo studio

Focalizzando la ricerca sugli studi RCT e valutando rigorosamente la qualità degli studi, ha ridotto il livello di evidenza dei vaccini anti-influenzali sulla loro efficacia ed efficienza. Ha inoltre mostrato i limiti delle evidenze sugli effetti in termini di assenze scolastiche e perdita di ore lavorative, la mancanza di dati sull'ospedalizzazione, mortalità, complicanze gravi o trasmissione dell'influenza in comunità. Inoltre la vaccinazione dei bambi-

ni più piccoli non risulta sostenuta da evidenze sufficienti.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la qualità metodologica della revisione è molto buona. La scelta di includere nell'aggiornamento solo nuovi RCT e non aggiornare gli studi osservazionali comparativi, mantenendoli come documentazione storica, è stata motivata dallo scarso potere informativo di questo tipo di studi. La loro inclusione a partire dal 2005 nella valutazione di efficacia/efficienza aveva determinato l'utilizzo di dati provenienti da studi di scarsa qualità, in particolare gli studi caso-controllo con disegno caso test/negativo, che non possono testare l'efficienza sul campo. Questo tipo di disegno infatti, molto utilizzato nell'ambito dei programmi di sorveglianza, consiste nel selezionare i casi di influenza (casi di ILI testati positivi per influenza) e controlli (casi di ILI testati negativi), e calcolare gli OR relativi. I casi e i controlli sono poi stratificati per lo stato vaccinale. La stima dell'efficienza del vaccino (VE) viene derivata dall'OR di influenza nei partecipanti vaccinati/non vaccinati. Poiché sia i casi che i controlli sono sintomatici, questo metodo misura la capacità dei vaccini di determinare un risultato negativo della PCR, quindi l'efficacia di laboratorio e non l'efficienza sul campo. Sono state effettuate analisi per sottogruppi di età (<2 anni, 2-6 anni, e >6 anni) per gli studi RCT, di coorte e caso-controllo. Le analisi di sensibilità sono state eseguite escludendo gli studi ad alto rischio di bias e gli studi tradotti dal russo (che hanno utilizzato vaccini di produzione locale), inoltre la stima della dimensione reale del campione per gli studi randomizzati cluster è stata calcolata con i dati degli esiti di influenza e ILI, laddove era possibile fare l'aggiustamento per gli effetti del clustering. Gli autori segnalano che il piccolo numero degli studi inclusi per ogni confronto non ha consentito di stabilire l'evidenza empirica di publication bias. L'unico metodo per ridurre questo bias rimane quello di includere la letteratura, pubblicata e non, indipendentemente da lingua e paese.

Esiti: la scelta di misurare efficacia ed efficienza è sostenuta dall'obiettivo di valutare anche l'impatto della vaccinazione sul campo. La risposta anticorpale non è sufficiente a predire la protezione nella pratica, motivo per cui nel 2014 l'European Medicines Agency (EMA) ha modificato le procedure di registrazione dei vaccini per influenza stagionale, pre-pandemica e pandemica. È attualmente richiesta la dimostrazione di non inferiorità della risposta anticorpale rispetto a un vaccino consolidato, e incoraggiato l'impiego di controlli attivi (come i vaccini non-influenza), e di ILI e PCR come esiti primari. Per quanto riguarda i rischi, ora è richiesto un follow-up di almeno 6 mesi, e per gli anziani, un'esposizione al vaccino di almeno 3.000 persone, iniziando la sorveglianza il prima possibile all'inizio della campagna vaccinale. La maggior parte dei dati di questa revisione proviene da studi per la registrazione dei vaccini condotti prima del 2014.

Conflitto di interesse: un autore (TJ) ha ricevuto finanziamenti da industrie farmaceutiche e da istituzioni pubbliche.

Tasferibilità

Popolazione studiata: gli studi analizzati in questa revisione sono stati effettuati su soggetti sani di età 0-16, della popolazione

generale, residenti in USA, Russia, Bangladesh ed Europa occidentale, quindi i risultati sono trasferibili anche alla popolazione pediatrica italiana. Ad ulteriore conferma, l'impatto dell'influenza in Italia, nella stagione 2018-19, è risultato paragonabile a quello evidenziato in Europa dall'OMS Europa e dall'ECDC (A Bella, M R Castrucci. La sorveglianza integrata dell'influenza in Italia: i risultati della stagione 2018-19).

Tipo di intervento: nella decisione di promuovere una campagna vaccinale due degli elementi da tenere in considerazione sono l'efficienza del vaccino e la sua sicurezza. La revisione offre informazioni riguardanti questi due punti ed essendo disponibile in Italia solo il vaccino inattivato, ai fini di una campagna nel nostro paese, risultano di interesse quelli riguardanti questo tipo di vaccino. L'efficacia (efficacy) dei vaccini inattivati, valutata nella fascia di età 2-16 aa, nel ridurre i casi di influenza, risulta del 59% (evidenza elevata). In termini di sanità pubblica si deve però ragionare in termini di efficienza (effectiveness), ovvero di efficacia reale riferita non ai soli casi di influenza ma in generale di ILI. In questo caso l'efficienza risulta del 36% (evidenza moderata). Per quanto riguarda le complicanze dell'influenza in età pediatrica, vero obiettivo di una campagna di vaccinazione antinfluenzale, con questo vaccino il rischio di OMA risulta simile nei vaccinati (31%) e nei non vaccinati (27%). Le informazioni per assenze scolastiche sono scarse e non vi sono dati riguardanti i giorni di lavoro persi dei genitori e gli eventuali ricoveri. Per quanto riguarda la sicurezza del vaccino la revisione ha individuato solo studi sulla frequenza della febbre da vaccino con vivo attenuato. Non ci sono dati sulla nausea causata dal vaccino. Per valutare la trasferibilità di una vaccinazione di massa si devono inoltre tenere in considerazione la sostenibilità economica e la capacità organizzativa delle strutture che devono effettuarla. A questo proposito l'unico dato utile che emerge da questa revisione è il NNV. Per i vaccini inattivati risulta pari a 5 per prevenire 1 caso di influenza e pari a 12 per prevenire 1 caso di ILI. Dobbiamo ricordare che i Servizi di Igiene e Sanità Pubblica italiana, abitualmente deputati all'attività vaccinale, saranno verosimilmente impegnati nella prossima stagione autunnale anche nel monitoraggio attivo dei soggetti potenzialmente affetti da Covid-19 con un aggravio importante di lavoro rispetto alle stagioni tradizionali. Recentemente è stata pubblicata la circolare del Ministero della salute per la prevenzione e controllo dell'influenza per la stagione 2020-21 che promuovono la vaccinazione in età pediatrica senza però offrirla in maniera attiva e gratuita. In esse si legge: "[...] 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 [...]".

1. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(8):CD004879.
2. Reed C, Meltzer MI, Finelli L, et al. Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine.* 2012 Mar 23;30(11):1993-8.
3. Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):CD010089. Published 2017 Oct 17.
4. Mertz D, Fadel SA, Lam PP, et al. Herd effect from influenza vaccination in non-healthcare settings: a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *Eurosurveillance.* 2016 Oct 20;21(42).

5. Yin JK, Heywood AE, Georgousakis M, et al. Systematic review and meta-analysis of indirect protection afforded by vaccinating children against seasonal influenza: implications for policy. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Sep 1;65(5):719-28.
6. Claeys C, Zaman K, Dbaibo G, et al. Prevention of vaccine-matched and mismatched influenza in children aged 6-35 months: a multinational randomised trial across five influenza seasons. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(5):338-349.
7. Danier J, Rivera L, Claeys C, et al. Clinical Presentation of Influenza in Children 6 to 35 Months of Age: Findings From a Randomized Clinical Trial of Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(8):866-872.
8. Pepin S, Dupuy M, Borja-Tabora CFC, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: A multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine*. 2019;37(13):1876-1884
9. Lee J, Lee KY, Kim JH, et al. Safety and Immunogenicity of an Egg-Cultivated Quadrivalent Inactivated Split-virion Influenza Vaccine (GC3110A) in Healthy Korean Children: a Randomized, Double-blinded, Active-controlled Phase III Study. *J Korean Med Sci*. 2018;33(13):e100
10. Li-Kim-Moy JP, Yin JK, Heron L, et al. Influenza vaccine efficacy in young children attending childcare: A randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(1):47-54.
11. Pebody R, Djennad A, Ellis J, et al. End of season influenza vaccine effectiveness in adults and children in the United Kingdom in 2017/18. *Eurosurveillance*. 2019 Aug 1;24(31).
12. Blyth CC, Macartney KK, McRae J, et al. Influenza Epidemiology, Vaccine Coverage and Vaccine Effectiveness in Children Admitted to Sentinel Australian Hospitals in 2017: Results from the PAEDS-FluCAN Collaboration. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6):940-948.
13. Blyth CC, Cheng AC, Crawford NW, et al. The impact of new universal child influenza programs in Australia: Vaccine coverage, effectiveness and disease epidemiology in hospitalised children in 2018. *Vaccine*. 2020;38(13):2779-2787.
14. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca PA, et al. Safety and Immunogenicity of a Recombinant Influenza Vaccine: A Randomized Trial. *Pediatrics*. 2018;141(5):e20173021.

Scheda redatta dalla redazione Newsletter pediatrica ACP:

Patrizia Rogari, Laura Brusadin, Maddalena Marchesi, Laura Reali, Giacomo Toffol, Costantino Panza.