Evidenze *real-world* sull'associazione tra vaccinazione antinfluenzale e prescrizione di antibiotici nella popolazione pediatrica in Toscana dal 2019 al 2024

Guglielmo Arzilli, Francesco Baglivo, Luigi De Angelis, Andrea Davide Porretta, Caterina Rizzo
Dipartimento di ricerca traslazionale e delle nuove tecnologie in medicina e chirurgia, Università di Pisa
Silvia Forni, Fabrizio Gemmi – Agenzia regionale di sanità della Toscana
Leonardo Grilli – Dipartimento di statistica, informatica, applicazioni "Giuseppe Parenti", Università di Firenze

Domanda

I bambini vaccinati contro l'influenza ricevono meno prescrizioni di antibiotici dei bambini non vaccinati?

Contesto della domanda

L'antibiotico-resistenza è uno dei principali problemi di sanità pubblica del nostro tempo, e la sua maggiore causa è l'uso eccessivo e inappropriato degli antibiotici [1]. I bambini nei primi anni di vita sono tra i principali consumatori di antibiotici: la gran parte delle prescrizioni riguarda infezioni delle vie respiratorie che, quando non correttamente diagnosticate, sono causate da virus e non trarrebbero alcun beneficio da un antibiotico [2,3].

Da qui l'ipotesi che ha guidato questo lavoro: se un vaccino previene un'infezione virale, e con essa le complicanze batteriche che possono seguirla, dovrebbe anche ridurre il numero di antibiotici prescritti. È un'ipotesi che riguarda direttamente il vaccino antinfluenzale, che ogni anno viene offerto a una platea molto ampia, ed è uno degli argomenti con cui la vaccinazione viene proposta come strumento di contrasto all'antibiotico-resistenza [4].

Alcuni studi internazionali sembrano confermarla. Nel Regno Unito la vaccinazione antinfluenzale con vaccino vivo attenuato è stata associata a una riduzione delle prescrizioni di amoxicillina nei bambini in età prescolare [5]; in Ontario, in Canada, l'introduzione della vaccinazione universale è stata seguita da un calo consistente delle prescrizioni antibiotiche associate all'influenza [6]. Le revisioni sistematiche, però, mostrano risultati molto meno univoci proprio nella popolazione pediatrica [7], e quasi nessuno studio ha potuto tenere conto del fatto che i bambini vaccinati e quelli non vaccinati sono, di partenza, bambini diversi.

La domanda ha un interesse pratico immediato per la Toscana. Dalla stagione 2020-2021 il vaccino antinfluenzale è raccomandato e offerto gratuitamente a tutti i bambini fra 6 mesi e 6 anni, e la copertura regionale in questa fascia è cresciuta rapidamente, passando dal 13,5% al 27,9% fra la stagione 2019-2020 e quella successiva. Sapere se a questa crescita corrisponda davvero un minor consumo di antibiotici serve a capire come impostare, e come raccontare, due politiche che la Regione porta avanti in parallelo: le campagne vaccinali e i programmi di uso responsabile degli antibiotici.

I risultati presentati in questo capitolo derivano da uno studio condotto dall'Agenzia regionale di sanità della Toscana con l'Università di Pisa e l'Università di Firenze, attualmente sottoposto a valutazione per la pubblicazione su rivista scientifica.

Come siamo arrivati alla risposta

Abbiamo utilizzato i flussi sanitari correnti della Regione Toscana, collegati fra loro attraverso un identificativo anonimo: l'anagrafe degli assistiti, l'anagrafe vaccinale, le prescrizioni farmaceutiche, le schede di dimissione ospedaliera, le prestazioni ambulatoriali e le esenzioni per patologia. Abbiamo osservato cinque stagioni influenzali consecutive, dal 2019-2020 al 2023-2024, e tutti i bambini fra 6 mesi e 6 anni residenti in Toscana e assistiti da un pediatra di famiglia: in tutto 791.923 osservazioni, cioè bambini seguiti in una singola stagione (lo stesso bambino può comparire in più stagioni).

Il problema principale, in uno studio di questo tipo, è che i bambini vaccinati non sono confrontabili con quelli non vaccinati: chi si vaccina tende ad avere più problemi di salute, oppure una famiglia più attenta alla prevenzione, o un pediatra più orientato alla vaccinazione. Per ridurre questa distorsione, a ogni bambino vaccinato abbiamo abbinato un bambino non vaccinato il più possibile simile attraverso il *Propensity Score Matching*: stessa età, stesso sesso, stessa azienda sanitaria di residenza, stessa storia di antibiotici nei sei mesi precedenti e, inoltre, un profilo simile per ricoveri, visite specialistiche, farmaci assunti e patologie croniche nell'anno precedente. Abbiamo tenuto conto anche della propensione a vaccinare del pediatra che segue il bambino. Su queste coppie appaiate abbiamo poi contato chi ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotico – beta-lattamici o macrolidi, le due classi più usate nelle infezioni respiratorie del bambino – dal quattordicesimo giorno dopo la vaccinazione fino alla fine della stagione influenzale, il 30 aprile.

L'abbinamento è stato possibile per il 96,2% dei bambini vaccinati: 161.445 coppie, distribuite fra le cinque stagioni e le tre fasce di età come mostra la **Tabella 1**.

Il numero di coppie riflette l'andamento della copertura vaccinale in Toscana: il picco della stagione 2020-2021, la prima in cui il vaccino è stato raccomandato a tutti

i bambini fino a 6 anni, e la successiva stabilizzazione su valori comunque superiori a quelli pre-pandemici (Tabella 1).

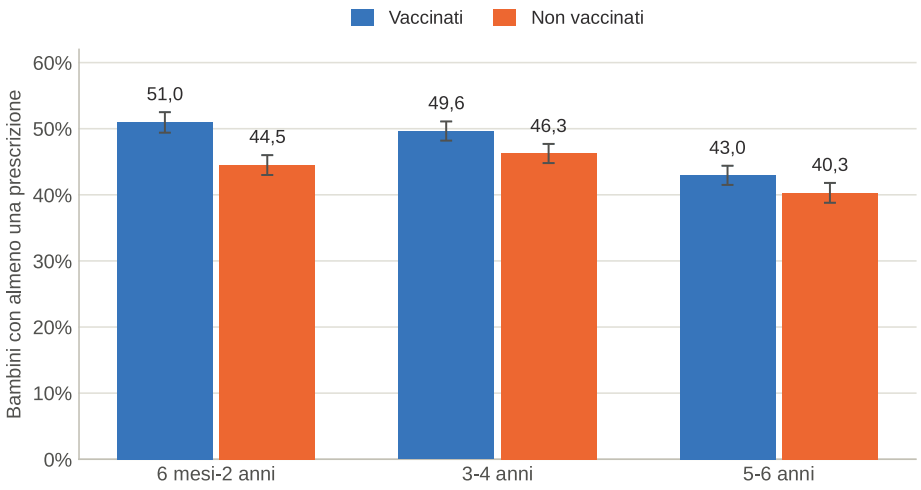
Tabella 1
Bambini vaccinati abbinati a un controllo non vaccinato, per stagione influenzale e fascia di età. Toscana, 2019-2024

Stagione	6 mesi-2 anni	3-4 anni	5-6 anni	Totale
2019-2020	8.357	7.205	5.782	21.344
2020-2021	15.399	14.936	13.830	44.165
2021-2022	10.841	11.882	10.108	32.831
2022-2023	10.637	10.527	9.575	30.739
2023-2024	11.853	10.357	10.156	32.366
Totale	57.087	54.907	49.451	161.445

Le barre verticali rappresentano l'intervallo di confidenza al 95%.

Il primo risultato è controintuitivo. Nella stagione più recente, i bambini vaccinati hanno ricevuto antibiotici *più* spesso dei loro controlli non vaccinati, in tutte e tre le fasce di età (**Figura 1**). Fra i più piccoli la differenza è di 6,5 punti percentuali: ha ricevuto almeno un antibiotico il 51,0% dei vaccinati contro il 44,5% dei non vaccinati. La distanza si riduce con l'età, scendendo a 3,4 punti fra i 3 e i 4 anni e a 2,7 punti fra i 5 e i 6, ma non cambia mai di segno.

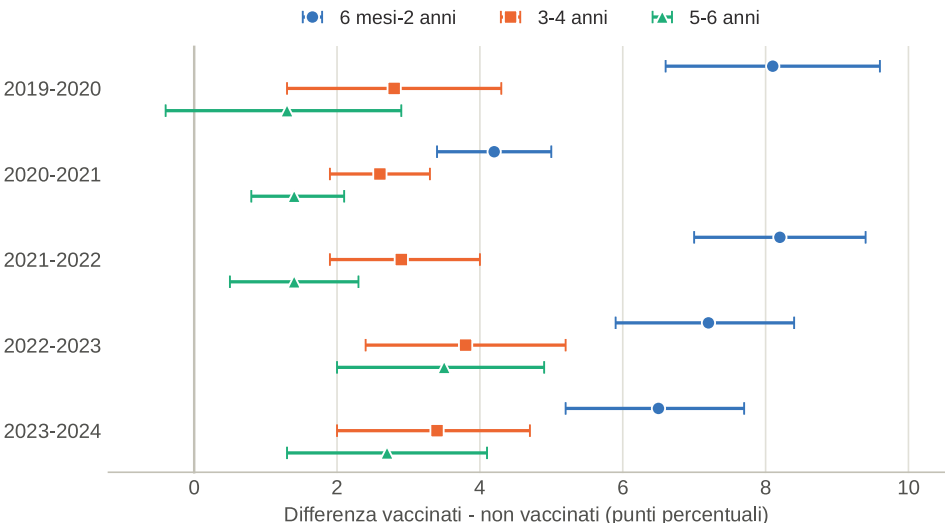
Figura 1
Bambini con almeno una prescrizione di antibiotico, per fascia di età e stato vaccinale. Toscana, stagione 2023-2024



I valori positivi indicano una quota di bambini con prescrizione più alta fra i vaccinati. Le barre orizzontali rappresentano l'intervallo di confidenza al 95%.

Il secondo risultato è che non si tratta di un'anomalia di una singola stagione (**Figura 2**). La differenza è positiva in tutte e cinque le stagioni osservate e in tutte le fasce di età, con un unico caso compatibile con l'assenza di differenza (i bambini di 5-6 anni nel 2019-2020). Il divario è sistematicamente più ampio nei più piccoli, dove oscilla fra 4,2 e 8,2 punti percentuali, e più contenuto nei bambini in età scolare. Colpisce che il quadro resti identico anche nella stagione 2020-2021, quando le misure di contenimento della pandemia avevano ridotto drasticamente la circolazione di tutti i virus respiratori e il consumo complessivo di antibiotici era crollato: cambia il livello, non la distanza fra i due gruppi.

Figura 2
Differenza nella quota di bambini con almeno una prescrizione di antibiotico fra vaccinati e non vaccinati, per stagione influenzale e fascia di età. Toscana, 2019-2024

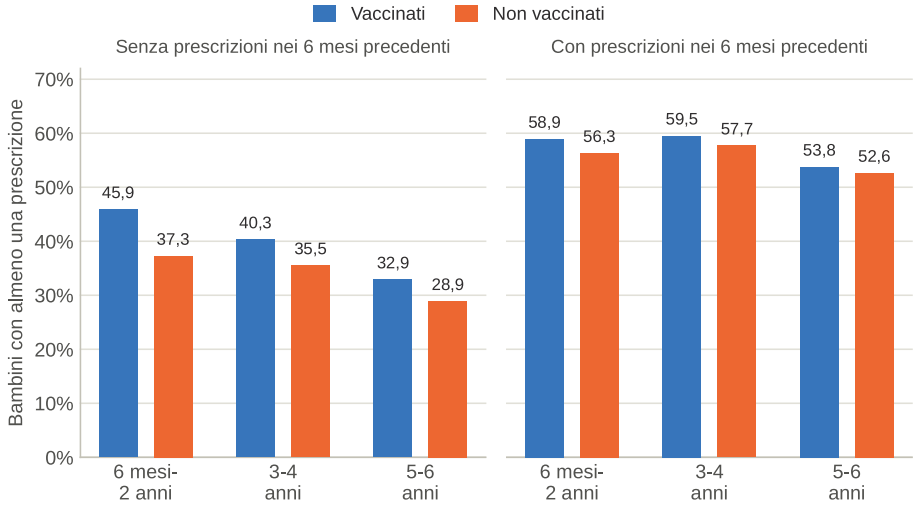


Il terzo risultato aiuta a interpretare i primi due (**Figura 3**). Se si dividono i bambini in base a quello che è successo prima della vaccinazione, il quadro cambia in modo istruttivo. Fra i bambini che nei sei mesi precedenti non avevano ricevuto alcun antibiotico, la distanza fra vaccinati e non vaccinati è netta: 45,9% contro 37,3% nei più piccoli, quasi nove punti percentuali. Fra i bambini che invece avevano già ricevuto antibiotici, i due gruppi sono quasi sovrapposti: 58,9% contro 56,3%, poco più di due punti.

In altre parole, quando il confronto avviene fra bambini di cui conosciamo già la propensione a ricevere antibiotici, la differenza legata alla vaccinazione si riduce. È

esattamente ciò che ci si aspetterebbe se la differenza osservata dipendesse non dal vaccino, ma da caratteristiche dei bambini e delle loro famiglie che i dati amministrativi riescono a misurare solo in parte.

Figura 3
Bambini con almeno una prescrizione di antibiotico, per fascia di età, stato vaccinale e prescrizioni di antibiotico nei sei mesi precedenti. Toscana, stagione 2023-2024



L'indicatore amoxicillina è la quota di bambini che ricevono amoxicillina sul totale di quelli che ricevono amoxicillina o amoxicillina-acido clavulanico. L'indicatore antibiotici a spettro stretto è la quota di bambini che ricevono un antibiotico a spettro stretto sul totale di quelli che ricevono un antibiotico a spettro stretto o ad ampio spettro. Valori più alti indicano un uso più prudente.

Resta un ultimo elemento, di segno opposto (**Tabella 2**). Quando l'antibiotico viene prescritto, la *qualità* della prescrizione nei bambini vaccinati non è peggiore: nei più piccoli entrambi gli indicatori di uso prudente sono lievemente più favorevoli fra i vaccinati, mentre nelle altre fasce le differenze non sono distinguibili da zero. I bambini vaccinati ricevono dunque più antibiotici, ma non antibiotici peggiori: a parità di prescrizione, la scelta della molecola è orientata verso lo spettro stretto almeno quanto nei non vaccinati.

Tabella 2
Indicatori di uso prudente degli antibiotici nei bambini vaccinati e non vaccinati, per fascia di età. Toscana, stagione 2023-2024

Fascia di età	Vaccinati	Non vaccinati	Differenza	Intervallo di confidenza al 95%
Indicatore amoxicillina (%)				
6 mesi-2 anni	35,1	33,5	+1,6	da 0,0 a 3,1
3-4 anni	35,1	35,2	-0,1	da -1,9 a 1,6
5-6 anni	36,6	34,8	+1,8	da -0,3 a 3,9
Indicatore antibiotici a spettro stretto (%)				
6 mesi-2 anni	30,2	28,3	+1,8	da 0,5 a 3,2
3-4 anni	29,7	29,8	-0,1	da -1,6 a 1,4
5-6 anni	30,7	29,3	+1,3	da -0,4 a 3,1

Risposta alla domanda

No. In Toscana, nelle cinque stagioni osservate, i bambini vaccinati contro l'influenza hanno ricevuto antibiotici più spesso dei bambini non vaccinati, non meno.

Questo risultato, però, non va letto come un effetto del vaccino, e ancor meno come un suo danno: nessun meccanismo biologico plausibile porterebbe un vaccino antinfluenzale ad aumentare le infezioni batteriche. La spiegazione più convincente è che i bambini che si vaccinano restano, anche dopo tutti gli aggiustamenti che abbiamo potuto fare, diversi da quelli che non si vaccinano. Sono più spesso bambini fragili, per i quali il pediatra raccomanda la vaccinazione; oppure bambini di famiglie più attente alla prevenzione, che portano il figlio dal medico anche quando i sintomi sono lievi, e che quindi hanno più occasioni di ricevere una prescrizione. I flussi amministrativi registrano i ricoveri, le visite e le esenzioni, ma non la fragilità percepita né la propensione della famiglia a rivolgersi al medico. Il fatto che la differenza si riduca quasi a zero fra i bambini con una storia recente di antibiotici sostiene proprio questa lettura.

Dal risultato discendono due indicazioni pratiche. La prima riguarda il modo in cui la vaccinazione antinfluenzale viene presentata: la riduzione del consumo di antibiotici non è un beneficio che si possa dare per acquisito nella popolazione pediatrica, e non è un argomento su cui la campagna vaccinale debba appoggiarsi. Le ragioni per vaccinare i bambini restano quelle proprie della prevenzione dell'influenza e delle sue complicanze. La seconda riguarda i programmi di uso responsabile degli antibiotici: la vaccinazione e la buona prescrizione sono due leve distinte, e la prima non sostituisce la seconda. Nella fascia 6 mesi-6 anni, fra il 40% e il 51% dei bambini riceve almeno un antibiotico nel corso di una stagione influenzale, e su questo margine si continua a giocare la partita più importante.