



MONOGRAFIE
SOCIETÀ ITALIANA
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA



Il vaccino
antinfluenzale
nell'era
COVID-19
Francesco Landi





MONOGRAFIE
SOCIETÀ ITALIANA
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA

Il vaccino antinfluenzale nell'era COVID-19

Francesco Landi



© Copyright 2022 by Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

Realizzazione editoriale e progetto grafico
Pacini Editore, Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa
www.pacini medicina.it – info@pacini editore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.
Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx>

Edizione digitale Maggio 2022 in formato PDF standard, per uso illimitato interno a Seqirus srl sui device aziendali e sulla rete di Informatori scientifici del farmaco*.

* Normativa vigente in materia di tutela del copyright e di riproduzione di testi e immagini.
Ogni altro uso e/o modalità di riproduzione deve essere autorizzato (Legge 22 aprile 1941 n. 633).

IL VACCINO ANTINFLUENZALE NELL'ERA COVID-19

Francesco Landi

Dipartimento di Scienze dell'invecchiamento, neurologiche, ortopediche e della testa-collo, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Da marzo 2020 lo stato pandemico generato dalla diffusione del virus SARS-CoV-2 ha determinato l'interruzione di molti servizi sanitari, tra cui quelli delle vaccinazioni di routine: ciò ha rappresentato un segnale di arresto importante per la prevenzione di numerose malattie infettive ¹⁻³.

Come raccomandato dall'OMS, anche in Italia è stata ribadita l'importanza di mantenere i servizi vaccinali, anche in corso di pandemia da COVID-19, poiché le vaccinazioni costituiscono una componente fondamentale dei servizi offerti dal Sistema sanitario nazionale e un'interruzione, seppur per un breve periodo, determinerebbe un maggiore rischio di epidemie da malattie prevenibili, che potrebbe quindi portare a un incremento nel numero di decessi e a un'augmentata richiesta di risorse sanitarie ³. Prima della pandemia da SARS-CoV-2, l'influenza era la malattia infettiva con il burden più elevato soprattutto nella popolazione anziana, sia in termini di diffusione che di impatto socio-sanitario ⁴.

La forma più efficace di prevenzione dell'influenza è la vaccinazione, in quanto va a ridurre il rischio individuale e il rischio di ospedalizzazione e decesso.

La vaccinazione riduce inoltre il rischio di trasmissione della malattia influenzale a soggetti ad alto rischio di complicanze o ospedalizzazione, così come i costi sociali connessi con morbosità e mortalità ⁵.

Nonostante ad oggi gli sforzi siano stati rivolti soprattutto alla gestione dello sta-

to pandemico generato dal virus SARS-CoV-2, rimane ancora importante porre l'attenzione al vaccino antinfluenzale, poiché la co-infezione da virus SARS-CoV-2 e da virus influenzale ha un impatto significativo sulla mortalità e sul ricovero in terapia intensiva (rispettivamente 5 volte e 2 volte superiori rispetto ai soggetti senza co-infezione) ⁶.

Il bersaglio principale del vaccino antinfluenzale è costituito dall'emoagglutinina dell'envelope virale, che consente il legame del virus al recettore della cellula ospite ed è responsabile della fusione del virione con la membrana cellulare.

L'emoagglutinina è costituita da una subunità 1 ("testa"), che contiene la maggior parte degli epitopi neutralizzanti ed è altamente variabile, e una subunità 2 ("gambo"), che è responsabile della fusione del virus con la cellula ospite ed è relativamente stabile.

Ad oggi sono quattro i virus influenzali prevalenti che circolano nella popolazione mondiale: due sottotipi del tipo A (H1N1pdm09 e H3N2) e due lineages del tipo B (Victoria e Yamagata) ⁷⁻⁹.

Tra questi, è importante ricordare che gli anziani sono maggiormente sensibili all'infezione da variante H3N2, assunzione fondamentale durante il processo di sviluppo dei vaccini per questa categoria di soggetti ¹⁰.

Da recenti meta-analisi e da revisioni sistematiche, condotte sull'efficacia dei vaccini antinfluenzali, sono emersi dati che confer-

mano come la risposta degli anziani vaccinati alla variante H3N2 sia relativamente più bassa se paragonata a quella di soggetti più giovani (Fig. 1) ¹¹.

Questo rende ragione del fatto che nell'anno 2016/2017, in cui vi è stata una prevalenza del sottotipo H3N2, in Italia la mortalità stimata per influenza è arrivata a circa 25.000 persone ¹².

Le cause di questa scarsa efficacia negli anziani dei vaccini contro il sottotipo H3N2 sono diverse ¹³:

- la **deriva antigenica** (una graduale modifica della sequenza degli aminoacidi che compongono le proteine virali in grado di stimolare una risposta immune) ¹⁴;
- l'**immunosenescenza** ¹⁵;
- la **egg adaptation** (la propagazione dei virus nelle uova di gallina embrionate porta alla selezione di varianti, con sostituzioni di aminoacidi vicine al sito di legame del recettore dell'emoagglutina) ^{16,17}.

Tra queste, in particolare, l'immunosenescenza che si verifica nei soggetti anziani riveste un ruolo importante, perché il fenomeno riduce la risposta al vaccino antinfluenzale, così come a quello contro il SARS-CoV-2 ¹⁸⁻²⁰.

Ma come si manifesta l'immunosenescenza?

L'immunosenescenza colpisce tutte le cellule del sistema immunitario:

- nelle cellule dendritiche causa una ridotta migrazione dalla periferia ai linfonodi, una ridotta presentazione dell'antigene, un'alterata induzione di cellule T helper;
- nelle cellule natural killer determina un'azione citotossica più lenta e una ridotta produzione di molecole segnale;
- nei linfociti T, con un'inversione tra linfociti T naïve e linfociti T memoria per l'esposizione permanente agli antigeni e la diminuzione della produzione di cellule T nel timo;
- nei linfociti B causa un decremento nella diversità e nel tipo di anticorpi che sono in grado di produrre;
- nei macrofagi, la cui attività fagocitaria è ridotta, così come l'efficienza del sistema di segnale, con una concomitante e incrementata produzione di citochine;
- nei monociti, che esprimono una ridotta attività fagocitaria ^{21,22}.

Per cercare quindi di attuare una strategia personalizzata e contestualizzare il vaccino antinfluenzale nell'era COVID-19, sono state avanzate varie ipotesi sulla possibile interferenza tra vaccinazione antinfluenzale e infezione da SARS-CoV-2: alcuni studi

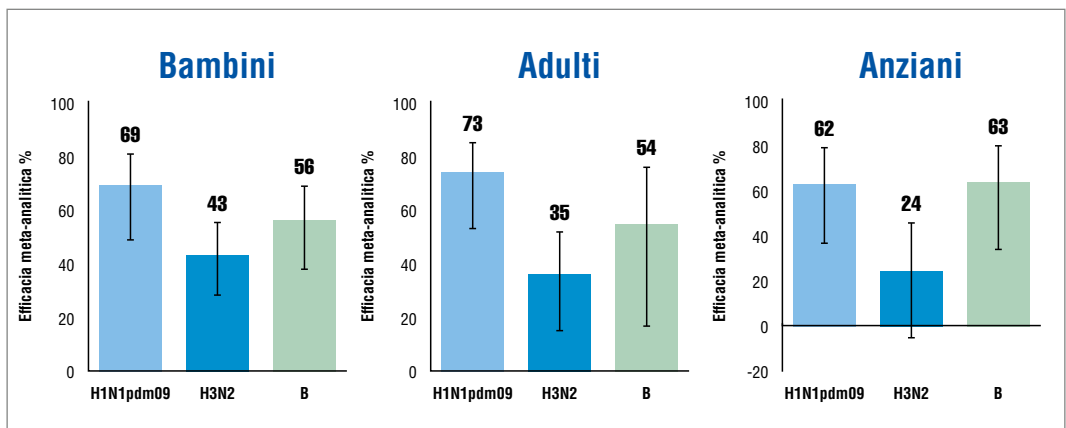


Figura 1. Efficacia della vaccinazione antinfluenzale a seconda dei sottotipi virali e delle fasce di popolazione (da Belongia et al., 2016, mod.) ¹¹.

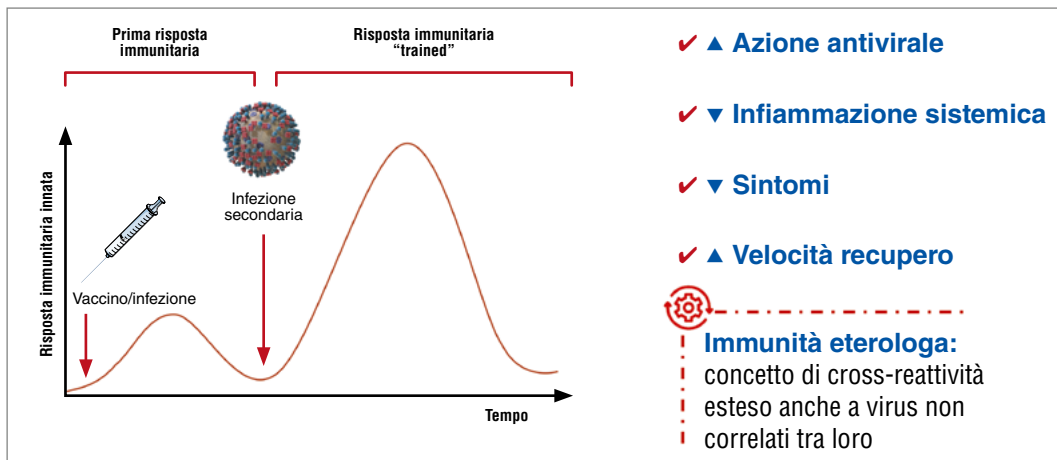


Figura 2. Concetto di *trained immunity* (immunità allenata) (da Amato et al., 2020; Netea et al., 2020; Conlon et al., 2021, mod.)^{24,31,32}.

suggeriscono un ruolo protettivo della vaccinazione antinfluenzale nei confronti del virus SARS-CoV-2 (ipotesi positive), altri ipotizzano un possibile aumento del rischio di infezione da parte di altri virus respiratori in seguito a vaccinazione antinfluenzale (ipotesi negative) e altre ipotesi sono neutrale²³⁻²⁹.

Tra gli studi che suggeriscono un ruolo protettivo del vaccino antinfluenzale rispetto all'infezione da COVID-19 vi è uno studio osservazionale condotto in Italia³⁰, che dimostra come alla maggiore percentuale di vaccinazioni negli ultrasessantacinquenni corrisponda una riduzione della mortalità per COVID-19. Ciò potrebbe esser dovuto a una sorta di *trained immunity*, cioè un'immunità allenata, in cui il vaccino antinfluenzale determinerebbe un'azione antivirale anche rispetto al virus SARS-CoV-2, assieme a una minore infiammazione sistemica, minori sintomi e maggiore velocità di recupero³¹ (Fig. 2).

Uno studio più esteso, sempre condotto in Italia, sembra confermare che la sieroprevalenza, l'ospedalizzazione, i ricoveri in terapia intensiva e le morti attribuibili al virus SARS-CoV-2 siano inversamente correlate al tasso di copertura vaccinale influenzale²⁴.

Una recente meta-analisi internazionale indica una riduzione del 14% del rischio di contrarre la malattia da SARS-CoV-2 nei soggetti vaccinati per l'influenza rispetto ai non vaccinati³³ (Fig. 3).

Inoltre, recentemente è stato dimostrato come la co-infezione da virus influenzale e da virus SARS-CoV-2 possa rappresentare un evento decisamente pericoloso: in uno studio condotto nel Regno Unito, la co-infezione era infatti associata a un rischio di morte 5,92 volte superiore rispetto al rischio dei soggetti non infettati da nessuno dei due virus, e 2,27 volte superiore a quello dei soggetti con sola infezione da SARS-CoV-2⁶.

Negli anni le strategie sperimentate per migliorare l'efficienza e l'efficacia dei vaccini antinfluenzali sono state diverse: l'uso degli adiuvanti (ad es. MF59), l'aumento della valenza dei vaccini (da tri- a quadri-valenti), l'aumento della quantità di antigene e l'utilizzo di piattaforme di produzione alternative a quella "classica" su uova (ad es. la coltura cellulare MDCK)³⁴⁻³⁷.

In particolare, gli **adiuvanti** sono molecole o composti che posseggono proprietà immunomodulatorie intrinseche e che, quando somministrati in combinazione con un antigene, **potenziano efficacemente le ri-**

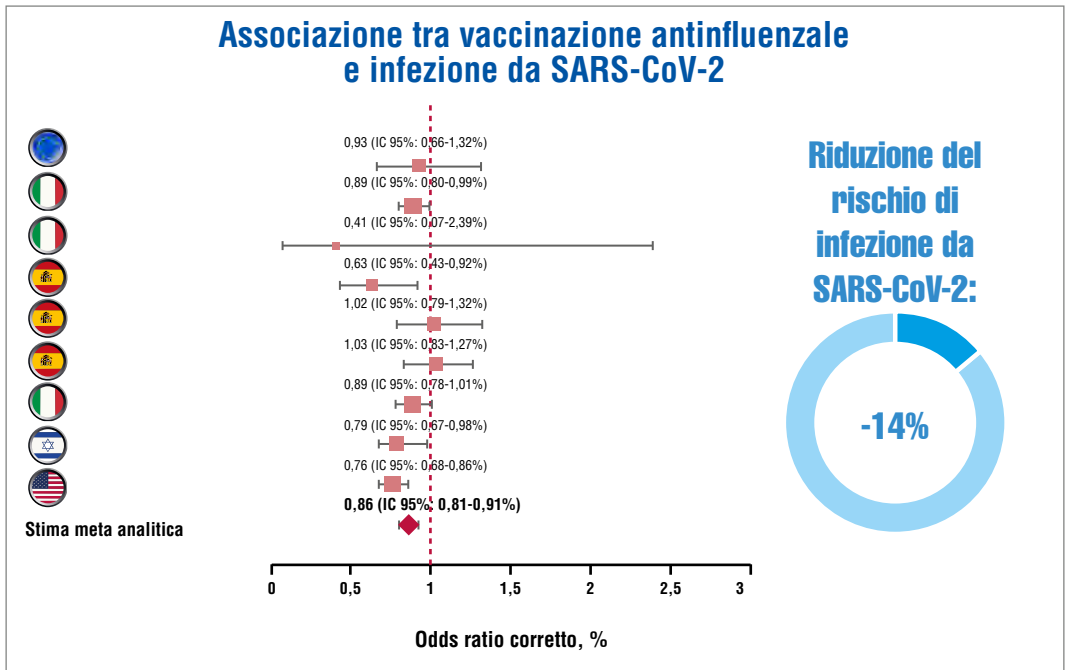


Figura 3. Effetti della vaccinazione antinfluenzale sull'infezione da SARS-CoV-2 (da Wang et al., 2021, mod.)³³.

sposte immunitarie antigene-specifiche dell'ospite, rispetto a quelle indotte da un vaccino contenente il solo antigene (Fig. 4). L'uso di adiuvanti nei vaccini risale ai primi anni Trenta, quando fu approvata l'aggiunta degli stessi sali di alluminio per potenziarne l'azione³⁸.

Il vaccino antinfluenzale adiuvato con MF59 è stato introdotto come vaccino trivalente in Italia nel 1997³⁸ ed è stato approvato negli USA nel 2015. La forma quadrivalente è stata poi approvata nel 2020 negli USA e in Europa^{40,41}.

Rispetto al fenomeno dell'immunosenescenza, ossia alla riduzione dell'efficienza di tutte le cellule coinvolte nella risposta immunitaria, **il vaccino adiuvato produce negli anziani una risposta immunitaria non solo più ampia e più rapida, ma anche di maggiore qualità**^{38,42,43}.

Il vaccino adiuvato è dunque indicato soprattutto nel paziente anziano, così come nel bambino con un sistema immunitario immaturo, o nei casi di immunosoppressione^{38,44}.

L'adiuvante MF59 è costituito da un'emulsione oleosa contenente squalene, stabilizzata con tensioattivi non ionici; lo squalene è una normale componente delle membrane cellulari e un prodotto intermedio della biosintesi degli ormoni steroidei, nonché un diretto precursore del colesterolo³⁴.

Il vaccino adiuvato con MF59 ha numerosi vantaggi rispetto al vaccino non adiuvato, che si esplicano sia a livello del sito di iniezione, sia a livello linfonodale ed ematico: risulta infatti essere più immunogeno, maggiormente cross-reattivo verso i ceppi non inclusi nel vaccino e manifesta una maggiore probabilità di protezione crociata (Tab. I)^{34,45-47}.

Una recente meta-analisi di 16 trial clinici randomizzati⁴⁷ riporta come l'uso di un vaccino antinfluenzale adiuvato con MF59 in soggetti con almeno 65 anni di età determini un migliore tasso di sierconversione e un maggiore titolo anticorpale rispetto a un vaccino analogo non adiuvato. Il vaccino adiuvato con MF59 risulta più immunoge-

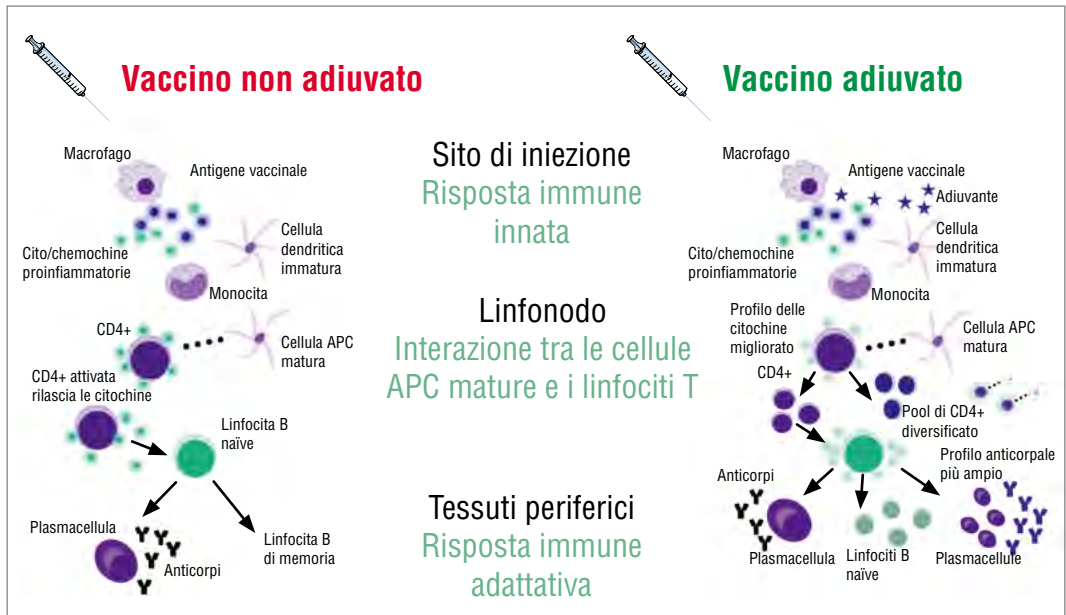


Figura 4. Meccanismo d'azione del vaccino adiuvato rispetto a quello non adiuvato (da Di Pasquale et al., 2015, mod.)³⁸.

Tabella I. Vantaggi dell'uso dell'adiuvante MF59 a livello del sito di iniezione, dei linfonodi e del sangue (Seubert et al. 2008; Schultze et al., 2008; Khurana et al., 2010, mod.)⁴⁵⁻⁴⁷.

| | MF59- | MF59+ | Rilevanza |
|--------------------------|---|---|--|
| Sito di iniezione | <p>Monociti reclutati catturano l'antigene</p> <p>Monociti si differenziano in macrofagi e APC</p> <p>Le APC che hanno inglobato l'antigene migrano verso i linfonodi</p> | <p>Ciclo di amplificazione immunitario attivato</p> <p>Reclutamento migliore dei monociti; incremento della processazione dell'antigene</p> <p>Differenziazione delle APC che migrano verso i linfonodi</p> | Il vaccino adiuvato è più immunogeno |
| Linfonodo | Le cellule T attivano un numero limitato di cellule B | Il maggior N di cellule T attiva sia un maggior N che fenotipi di cellule B | Il vaccino adiuvato è più immunogeno e più cross-reattivo verso i ceppi non inclusi nel vaccino |
| Sangue | Un <i>range</i> ristretto di anticorpi contro la "testa di HA (HA1) | Un <i>range</i> più ampio di anticorpi contro la "testa" di HA (HA1) | Il vaccino adiuvato è più cross-reattivo verso i ceppi non inclusi nel vaccino: una più alta probabilità della protezione incrociata |

no verso ceppi antigenicamente dissimili, compreso H3N2⁴⁸. In un'altra recentissima revisione sistematica della letteratura e meta-analisi, il **vaccino antinfluenzale**

adiuvato con MF59 in adulti con almeno 65 anni di età ha dimostrato una significativa efficacia vaccinale, maggiore rispetto ai vaccini non adiuvati⁴⁹. Inoltre,

in un'altra meta-analisi su studi condotti in soggetti di almeno 65 anni di età, **il vaccino trivalente adiuvato con MF59 ha dimostrato un'efficacia assoluta sia nell'influenza confermata in laboratorio che nel ridurre l'ospedalizzazione per polmonite e influenza**; inoltre, rispetto al vaccino non adiuvato, ha ridotto il ricorso a visite mediche per influenza ⁴⁹.

Il vaccino adiuvato con MF59 conferisce quindi un vantaggio in termini di persistenza anticorpale, risposta cellulare e immunogenicità crociata ⁵⁰.

Ad oggi, possiamo dunque dire che il vaccino debba essere cucito sullo specifico paziente e debba considerare i sottotipi virali (i due sottotipi del gruppo A, H1N1 e H3N2, e i due lineages del gruppo B), le tempistiche della vaccinazione, la presenza dell'adiuvante, il numero di dosi e la quantità di antigene contenuta ⁵¹.

La più recente raccomandazione del JCVI anglosassone (2021/2022) indica che l'uso del vaccino quadrivalente adiuvato con MF59 è preferibile nei soggetti ultrasessantenni ⁵².

Le raccomandazioni dell'AIOM per la vaccinazione antinfluenzale in oncologia indicano la "somministrazione del vaccino adiuvato, potenzialmente più immunogenico, soprattutto negli anziani e nei pazienti in corso di immunoterapia" ⁵³.

Anche il Calendario Vaccinale per la Vita, frutto della collaborazione degli esperti delle società scientifiche italiane che si occupano di vaccinazioni e di cure primarie nel bambino e nell'adulto (Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica [SITI], Società Italiana di Pediatria [SIP], Federazione Italiana Medici Pediatri [FIMP] e Federazione Italiana Medici di Medicina Generale [FIMG]) ha proposto di utilizzare nei soggetti di età < 70 anni qualsiasi vaccino quadrivalente non adiuvato disponibile (a seconda dell'indicazione dell'età), mentre per gli anziani di età > 70 anni il vaccino trivalente adiuvato con MF59 ⁵⁴.

Nell'aggiornamento di quest'anno, **il Mini-**

stero della Salute ha specificatamente indicato nella popolazione ultrasessantenne l'uso del vaccino quadrivalente adiuvato e del vaccino quadrivalente ad alto dosaggio ⁵⁵.

Per quanto concerne il tema della co-somministrazione del vaccino anti-COVID-19 con il vaccino antinfluenzale, il Ministero della Salute ha disposto, mediante la Circolare del 2 ottobre 2021, che "tenuto conto delle attuali indicazioni espresse dalle principali autorità di Sanità Pubblica internazionali e relativi Comitati consultivi e dei dati preliminari relativi alla co-somministrazione di vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 con vaccini antinfluenzali, sarà possibile programmare la somministrazione dei due vaccini, nel rispetto delle norme di buona pratica vaccinale, nella medesima seduta vaccinale" ⁵⁶.

Il contenuto della circolare ministeriale si basa sui risultati di recenti studi, in particolare lo studio COMFLUCOV pubblicato su The Lancet, che ha dimostrato la **sicurezza e l'immunogenicità della co-somministrazione dei due vaccini**: i risultati dimostrano difatti che la risposta immunitaria dei soggetti sottoposti a co-somministrazione rimane preservata nei confronti di entrambi i vaccini, mantenendo al contempo un ottimo profilo di sicurezza ⁵⁷.

Questi risultati suggeriscono inoltre che la vaccinazione concomitante per la protezione contro il COVID-19 e il virus influenzale potrebbe ridurre l'onere di spesa sui servizi sanitari, incentivando una maggiore adesione alla vaccinazione da parte della popolazione eleggibile.

Bibliografia

- 1 Istituto Superiore di Sanità. La pandemia COVID-19 e la riduzione o sospensione delle attività vaccinali a livello globale (<https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-riduzione-attivita-vaccinale>).
- 2 Istituto Superiore di Sanità. Tutto sulla pandemia di SARS-CoV-2 (<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2>).
- 3 Istituto Superiore di Sanità. Vaccinazioni durante la pandemia da COVID-19: la guida dell'OMS

- Europa (<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-servizi-vaccinali>).
- 4 Cassini A, Colzani E, Pini A, et al.; On Behalf Of The BCoDE Consortium. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Euro Surveill* 2018;23:17-00454. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454>
 - 5 Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019 (<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=64381&parte=1%20&serie=null>).
 - 6 Stowe J, Tessier E, Zhao H, et al. Interactions between SARS-CoV-2 and influenza, and the impact of coinfection on disease severity: a test-negative design. *Int J Epidemiol* 2021;50:1124-1133. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab081>
 - 7 Kosik I, Yewdell JW. Influenza hemagglutinin and neuraminidase: Yin-Yang proteins coevolving to Thwart immunity. *Viruses* 2019;11:346. <https://doi.org/10.3390/v11040346>
 - 8 Kirkpatrick E, Qiu X, Wilson PC, et al. The influenza virus hemagglutinin head evolves faster than the stalk domain. *Sci Rep* 2018;8:10432. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28706-1>
 - 9 Panatto D, Signori A, Lai PL, et al. Heterogeneous estimates of influenza virus types A and B in the elderly: results of a meta-regression analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2018;12:533-543. <https://doi.org/10.1111/irv.12550>
 - 10 Caini S, Spreewenbergen P, Kuszniierz GF, et al.; Global Influenza B Study group. Distribution of influenza virus types by age using case-based global surveillance data from twenty-nine countries, 1999-2014. *BMC Infect Dis* 2018;18:269. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3181-y>
 - 11 Belongia EA, Simpson MD, King JP, et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis* 2016;16:942-951. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00129-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00129-8)
 - 12 Rosano A, Bella A, Gesualdo F, et al. Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14-2016/17 seasons). *Int J Infect Dis* 2019;88:127-134. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.08.003>
 - 13 Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Minute of the meeting on 03 October 2018 (<https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjtjusir2tc/file/349905639306>).
 - 14 Center for Disease Control and Prevention. How flu viruses can change: "drift" and "shift" (<https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm>).
 - 15 Abedin S, Michel JJ, Lemster B, et al. Diversity of NKR expression in aging T cells and in T cells of the aged: the new frontier into the exploration of protective immunity in the elderly. *Exp Gerontol* 2005;40:537-548. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2005.04.012>
 - 16 Paules CI, Sullivan SG, Subbarao K, et al. Chasing seasonal influenza – the need for a universal influenza vaccine. *N Engl J Med* 2018;378:7-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1714916>
 - 17 Zost SJ, Parkhouse K, Gumina ME, et al. Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:12578-12583. <https://doi.org/10.1073/pnas.1712377114>
 - 18 Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, et al. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing* 2019;16:25. <https://doi.org/10.1186/s12979-019-0164-9>
 - 19 Del Giudice G, Goronzy JJ, Grubeck-Loebenstien B, et al. Fighting against a protean enemy: immunosenescence, vaccines, and healthy aging. *NPJ Aging Mech Dis* 2017;4:1. <https://doi.org/10.1038/s41514-017-0020-0>
 - 20 Müller L, Andrée M, Moskorz W, et al. Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 coronavirus disease 2019 vaccination. *Clin Infect Dis* 2021;73:2065-2072. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab381>
 - 21 Palacios-Pedrero MÁ, Osterhaus ADME, Becker T, et al. Aging and options to halt declining immunity to virus infections. *Front Immunol* 2021;12:1-22. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.681449>
 - 22 Isidori A, Loscocco F, Ciciarello M, et al. Immunosenescence and immunotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients: time for a biology-driven approach. *Cancers (Basel)* 2018;10:211.
 - 23 Patwardhan A, Ohler A. The flu vaccination may have a protective effect on the course of COVID-19 in the pediatric population: when does severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) meet influenza? *Cureus* 2021;13:e12533. <https://doi.org/10.7759/cureus.12533>
 - 24 Amato M, Werba JP, Frigerio B, et al. Relationship between influenza vaccination coverage rate and COVID-19 outbreak: an Italian ecological study. *Vaccines (Basel)* 2020;8:535. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030535>
 - 25 Yang MJ, Rooks BJ, Le TT, et al. Influenza vaccination and hospitalizations among COVID-19 infected adults. *J Am Board Fam Med* 2021;34(Suppl):S179-S182. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2021.S1.200528>

- 26 Cowling BJ, Fang VJ, Nishiura H, et al. Increased risk of noninfluenza respiratory virus infections associated with receipt of inactivated influenza vaccine. *Clin Infect Dis* 2012;54:1778-1783. <https://doi.org/10.1093/cid/cis307>
- 27 Skowronski DM, De Serres G, Crowcroft NS, et al.; Canadian SAVOIR Team. Association between the 2008-09 seasonal influenza vaccine and pandemic H1N1 illness during Spring-Summer 2009: four observational studies from Canada. *PLoS Med* 2010;7:e1000258. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000258>
- 28 Ragni P, Marino M, Formisano D, et al. Association between exposure to influenza vaccination and COVID-19 diagnosis and outcomes. *Vaccines (Basel)* 2020;8:675. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040675>
- 29 Pedote PD, Termite S, Gigliobianco A, et al. Influenza vaccination and health outcomes in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Vaccines (Basel)* 2021;9:358. <https://doi.org/10.3390/vaccines9040358>
- 30 Marín-Hernández D, Schwartz RE, Nixon DF. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy. *J Med Virol* 2021;93:64-65. <https://doi.org/10.1002/jmv.26120>
- 31 Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Dominguez-Andrés J, et al. Trained immunity: a tool for reducing susceptibility to and the severity of SARS-CoV-2 infection. *Cell* 2020;181:969-977. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.042>
- 32 Conlon A, Ashur C, Washer L, et al. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. *Am J Infect Control* 2021;49:694-700. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.02.012>
- 33 Wang R, Liu M, Liu J. The association between influenza vaccination and COVID-19 and its outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccines (Basel)* 2021;9:529. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050529>
- 34 O'Hagan DT, Rappuoli R, De Gregorio E, et al. MF59 adjuvant: the best insurance against influenza strain diversity. *Expert Rev Vaccines* 2011;10:447-462. <https://doi.org/10.1586/erv.11.23>
- 35 Tisa V, Barberis I, Faccio V, et al. Quadrivalent influenza vaccine: a new opportunity to reduce the influenza burden. *J Prev Med Hyg* 2016;57:E28-E33.
- 36 Lee WN, Stück D, Konty K, et al. Large-scale influenza vaccination promotion on a mobile app platform: a randomized controlled trial. *Vaccine* 2020;38:3508-3514. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.053>
- 37 Lamb YN. Cell-based quadrivalent inactivated influenza virus vaccine (Flucelvax®/Tetra/Flucelvax Quadrivalent®): a review in the prevention of influenza. *Drugs* 2019;79:1337-1348. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01176-z>
- 38 Di Pasquale A, Preiss S, Tavares Da Silva F, et al. Vaccine adjuvants: from 1920 to 2015 and beyond. *Vaccines (Basel)* 2015;3:320-343. <https://doi.org/10.3390/vaccines3020320>
- 39 O'Hagan DT, Ott GS, Nest GV, et al. The history of MF59® adjuvant: a phoenix that arose from the ashes. *Expert Rev Vaccines* 2013;12:13-30. <https://doi.org/10.1586/erv.12.140>
- 40 Center for Disease Control and Prevention. Adjuvanted flu vaccine (<https://www.cdc.gov/flu/prevent/adjuvant.htm>).
- 41 European Medicines Agency. Flud Tetra. Summary of product characteristics (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flud-tetra-epar-product-information_en.pdf).
- 42 Del Giudice G, Rappuoli R, Didierlaurent AM. Correlates of adjuvanticity: a review on adjuvants in licensed vaccines. *Semin Immunol* 2018;39:14-21. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.05.001>
- 43 Nanishi E, Dowling DJ, Levy O. Toward precision adjuvants: optimizing science and safety. *Curr Opin Pediatr* 2020;32:125-138. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000868>
- 44 Soema PC, Kompier R, Amorij JP, et al. Current and next generation influenza vaccines: formulation and production strategies. *Eur J Pharm Biopharm* 2015;94:251-263. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.05.023>
- 45 Seubert A, Monaci E, Pizza M, et al. The adjuvants aluminum hydroxide and MF59 induce monocyte and granulocyte chemoattractants and enhance monocyte differentiation toward dendritic cells. *J Immunol* 2008;180:5402-5412. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.8.5402>
- 46 Schultze V, D'Agosto V, Wack A, et al. Safety of MF59 adjuvant. *Vaccine* 2008;26:3209-3222. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.03.093>
- 47 Khurana S, Chearwae W, Castellino F, et al. Vaccines with MF59 adjuvant expand the antibody repertoire to target protective sites of pandemic avian H5N1 influenza virus. *Sci Transl Med* 2010;2:15ra5. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000624>
- 48 Nicolay U, Heijnen E, Nacci P, et al. Immunogenicity of allIV3, MF59-adjuvanted seasonal trivalent influenza vaccine, in older adults ≥ 65 years of age: meta-analysis of cumulative clinical experience. *Int J Infect Dis* 2019;85S:S1-S9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.03.026>
- 49 Coleman BL, Sanderson R, Haag MDM, et al. Effectiveness of the MF59-adjuvanted trivalent or quadrivalent seasonal influenza vaccine among

- adults 65 years of age or older, a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2021;15:813-823. <https://doi.org/10.1111/irv.12871>
- ⁵⁰ Kavian N, Hachim A, Li AP, et al. Assessment of enhanced influenza vaccination finds that FluAd conveys an advantage in mice and older adults. *Clin Transl Immunology* 2020;9:e1107. <https://doi.org/10.1002/cti2.1107>
- ⁵¹ Levy O. Precision vaccines: using adjuvants to bring precision medicine to vaccinology (https://www.hhs.gov/sites/default/files/For%20Posting_Levy_Precision%20Vaccines_Using%20Adjuvants%20to%20Bring%20Precision%20Medicine%20to%20Vaccinology_16x9_Remediated.pdf).
- ⁵² Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Advice on influenza vaccines for 2021/2022 (<https://app.box.com/s/t5ockz9bb6xw6t2mrrzb-144njplimfo0/file/737845224649>).
- ⁵³ Associazione Italiana per l'Oncologia Medica. Raccomandazioni per la vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica in oncologia, edizione 2021 (https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/01/2021_Racc_vacc_antiinfluenzale_AIOM_agg.pdf).
- ⁵⁴ Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SITI), Società Italiana di Pediatria (SIP), Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) e Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMG). Calendario Vaccinale per la Vita, edizione 2019 (https://www.vaccinarsinveneto.org/assets/uploads/files/250/Calendario_Vaccinale_per_la_Vita_2019.pdf).
- ⁵⁵ Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022 (<http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato4210268.pdf>).
- ⁵⁶ Ministero della Salute. Circolare del 2/10/2021. Intervallo temporale tra la somministrazione dei vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 e altri vaccini (<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=83013&parte=1%20&serie=null>).
- ⁵⁷ Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, et al.; ComfluCOV Trial Group. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet* 2021;398:2277-2287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02329-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02329-1)

