

# Influenza e vaccini: cosa ci aspetta?

Valentina Decimi<sup>1</sup>, Lucia Di Maio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatra di famiglia, Seregno, ASST Brianza;

<sup>2</sup>Pediatra di famiglia, Bernareggio, ASST Brianza

L'influenza è una malattia respiratoria acuta causata da virus influenzali che circolano in tutto il mondo. In Europa, l'influenza si presenta con epidemie annuali durante la stagione invernale. Casi sporadici possono verificarsi anche al di fuori delle normali stagioni influenzali, anche se nei mesi estivi l'incidenza è trascurabile. In tutta Europa, ogni anno, si infetta dal dieci al trenta per cento della popolazione e l'infezione causa centinaia di migliaia di ricoveri [1].

In Italia sono presenti due sistemi di sorveglianza dell'influenza, coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con il contributo del Ministero della Salute e con il supporto delle Regioni e Province Autonome, in questo modo è possibile monitorare la diffusione, l'intensità, la severità dei virus influenzali circolanti e l'efficacia delle misure messe in atto per prevenire l'influenza: Influnet rete di pediatri di libera scelta (PLS) e medici di medicina generale (MMG) che partecipano volontariamente alla sorveglianza dell'influenza coordinata dal reparto di epidemiologia, biostatistica e modelli matematici dell'ISS e un sistema di monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata, attivo in Italia dal 2009-2010 [2]. L'influenza rappresenta un serio problema di sanità pubblica e una rilevante fonte di costi diretti e indiretti per la gestione dei casi, delle complicanze della malattia e dell'attuazione delle misure di controllo. Essa è tra le poche malattie infettive che di fatto ogni individuo sperimenta più volte nel corso della propria esistenza indipendentemente dallo stile di vita, dall'età e dal luogo in cui vive.

Le epidemie possono provocare alti livelli di assenteismo in ambito scolastico e lavorativo e perdite di produttività. Gli accessi al pronto soccorso e i ricoveri per influenza possono notevolmente aumentare durante i picchi della malattia. Le persone anziane, i bambini più piccoli, le donne in gravidanza e le persone con malattie croniche sono maggiormente soggetti a forme gravi, ma tutta la popolazione può sviluppare gravi complicanze, tra cui polmonite, miocardite ed encefalite che possono portare al decesso [3].

L'influenza, trasmessa soprattutto da goccioline diffuse attraverso la tosse o gli starnuti, è causata principalmente da due tipologie di virus: i virus dell'influenza A, classificati in sottotipi sulla base di due proteine di superficie, emoaagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA) e i virus dell'influenza B, di cui si distinguono invece due lineaggi dal punto di vista antigenico (virus B/Yamagata/16/88 e B/Victoria/2/87-like). Nel corso del tempo si sono verificati e continuano a presentarsi variazioni antigeniche (deriva antigenica- antigenic drift) all'interno di un sottotipo di influenza A o di un lineaggio B.

Il fenomeno noto come "spostamento antigenico" o antigenic shift è un altro elemento che complica il quadro della trasmissione dei virus influenzali e riguarda i virus influenzali di tipo A. Lo "spostamento genetico deriva da un riassortimento tra virus umani e virus animali (tipicamente aviari o suini) oppure dalla trasmissione diretta di virus non-umani all'uomo: questi processi comportano la comparsa, nell'uomo, di un nuovo ceppo virale con una proteina di superficie (HA e/o NA) appartenente a un sottotipo diverso da quelli comu-

nemente circolanti nell'uomo". Se questo avviene, la popolazione umana non ha mai incontrato prima questi antigeni e questo può portare all'insorgenza di un'infezione improvvisa e invasiva su scala mondiale: la "pandemia".

## Tipologie di vaccini disponibili

I virus influenzali, come abbiamo visto, sono caratterizzati da una spiccata tendenza a mutare a livello genetico, con conseguente capacità del virus di eludere la risposta immunitaria dell'ospite sviluppata in seguito a precedenti infezioni. Per questo motivo la maggior parte della popolazione risulta immunologicamente suscettibile alle nuove varianti influenzali e, di conseguenza, queste possono diffondersi facilmente [4]. A causa del complesso meccanismo della deriva antigenica, che porta all'accumulo di mutazioni puntiformi negli antigeni di superficie, i virus dell'influenza sono in grado di sfuggire all'immunità dovuta a precedenti infezioni. Questo fenomeno comporta il fatto che i vaccini antinfluenzali debbano essere riformulati ogni anno e che la vaccinazione debba essere eseguita annualmente.

Dal 1999 l'OMS pubblica due raccomandazioni annuali sulla composizione dei vaccini per la successiva campagna vaccinale, una per l'emisfero nord a febbraio e l'altra per l'emisfero sud a settembre; queste indicazioni sono fornite con sufficiente anticipo in modo da consentire alle aziende produttrici di allestire il vaccino in tempo utile per la stagione influenzale. È importante sottolineare che a causa dell'estrema variabilità dei virus influenzali, le mutazioni dei ceppi circolanti possono determinare una riduzione dell'efficacia vaccinale sul campo (effectiveness) dovuta alla mancata corrispondenza tra i ceppi circolanti e i ceppi contenuti nei vaccini. La mancata corrispondenza tra ceppi vaccinali e virus circolanti viene definita mismatch: un mismatch avviene, quindi, quando il ceppo virale raccomandato e contenuto nel vaccino non corrisponde al ceppo che effettivamente circola in modo predominante in quella stagione influenzale. Tale fenomeno ha indotto alla elaborazione di vaccini quadrivalenti. I vaccini trivalenti contengono un solo ceppo B e pertanto la probabilità che si verifichi un B-mismatch è particolarmente elevata: l'incapacità di prevedere correttamente il lineage B predominante durante la stagione influenzale impatta negativamente sulla protezione da influenza B. Il vaccino antinfluenzale quadrivalente, invece, contiene 2 ceppi di virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 ceppi di virus di tipo B, appartenenti ai due lineages B/Victoria e B/Yamagata. L'inclusione di entrambi i ceppi B ha lo scopo di fornire una maggiore protezione, superando l'eventuale mancata protezione contro il lineage B non presente nel vaccino trivalente [5,6].

In Italia, il primo vaccino quadrivalente prodotto su uova (egg-based Quadrivalent Influenza Vaccine, QIVe) è stato commercializzato nella stagione 2015-2016 [7].

Relativamente alla popolazione pediatrica è disponibile, per i soggetti d'età compresa tra 2 e 18 anni, dal 2020 anche in Italia un vaccino vivo attenuato quadrivalente (Q/LAIV) a somministrazione spray nasale, una formulazione già adottata negli anni passati in alcuni Paesi europei o extraeuropei come Regno Unito, Canada, Francia, Finlandia, USA [8]. Il rationale alla base dello sviluppo dei vaccini LAIV è mimare la risposta immunitaria indotta dall'infezione naturale considerata il "gold standard" in termini di immunità, poiché potrebbe generare una protezione capace di persistere per tutta la vita [9,10]. Dopo la somministrazione, a seguito della replicazione virale, il vaccino genera una sensibilizzazione del tessuto linfoide associato alla mucosa nasale e tonsillare. Questi tessuti sono un importante reservoir di cellule B e T che, una volta attivate, generano una potente risposta immunitaria sia locale che sistemica. Le cellule B attivate eseguono lo switch isotipico a plasmacellule e sono in grado di produrre anticorpi. Gli anticorpi della classe IgA giocano un ruolo fondamentale per la protezione a livello delle mu-

cose delle alte vie respiratorie, avendo capacità di bloccare il virus nei siti d'ingresso nell'organismo [10-12]. L'induzione della risposta anticorpale IgA mucosale da parte del LAIV potrebbe essere un indicatore di immunogenicità superiore rispetto agli anticorpi sierici [10-11]. Il vaccino LAIV, inoltre, induce un'ampia risposta cellulare T CD4+, TCD8+ e  $\gamma\delta$ TCR. Tra le modalità con cui viene esplicata la protezione da parte delle cellule T, oltre all'attivazione delle cellule B, del complemento e all'azione citotossica, vi è anche l'azione di inibizione della replicazione virale indotta dall'IFN- $\gamma$ . Questi ottimi presupposti purtroppo per ora non hanno dato sul campo i risultati sperati. La protezione infatti conferita dagli attuali vaccini LAIV, in molti studi, è risultata inferiore a quella dei vaccini inattivati. Rimane la ottima praticità nella somministrazione e la buona accettabilità da parte dei bambini. Il vaccino LAIV, come altri vaccini a virus vivi, ha limitazioni d'uso per i soggetti con immunodeficienze (da malattie o da terapie immunosoppressive).

**Tabella 1. Vaccini antinfluenzali disponibili in Italia per gruppi di età 6 mesi-10 anni\***

Età	Vaccini somministrabili
6 mesi-9 anni	Quadrivalente su uova (QIVe) sub-unità, split
2-9 anni	Quadrivalente su culture cellulari (QIVc) Quadrivalente vivo attenuato (Q-LAIV)
> 10 anni	Quadrivalente su uova (QIVe) sub-unità, split Quadrivalente su culture cellulari (QIVc) Quadrivalente vivo attenuato (Q-LAIV)

\* Per la fascia di età 6 mesi-6 anni l'OMS raccomanda l'uso di formulazioni specifiche per l'età pediatrica [14].

**Quali soggetti e categorie vaccinare?**

I programmi di vaccinazione vanno principalmente focalizzati alla protezione dei gruppi di popolazione più a rischio attraverso la vaccinazione contro l'influenza stagionale; infatti i bambini piccoli, le donne in gravidanza, i soggetti con patologie concomitanti e gli anziani, possono essere maggiormente a rischio di gravi complicanze influenzali come polmonite virale, polmonite batterica secondaria e peggioramento delle condizioni mediche sottostanti.

In Italia, per quanto riguarda l'ambito pediatrico, le categorie per le quali è raccomandata la vaccinazione sono riportate nella **Tabella 2**.

In particolare, per quanto riguarda la popolazione pediatrica, il vaccino antinfluenzale non deve essere somministrato a lattanti al di sotto dei 6 mesi, in quanto non vi sono attualmente vaccini che abbiano dimostrato la capacità di indurre effettivamente una risposta protettiva sotto questa età.

Per i bambini tra i 6 mesi e i 2 anni la sola opzione è il vaccino inattivato per via intramuscolare, somministrato a livello della faccia antero-laterale della coscia.

Per i bambini sopra i 2 anni può essere utilizzato il vaccino inattivato per via intramuscolare, somministrato nel muscolo deltoide, oppure, in condizioni che non controindichino il vaccino vivo attenuato, questa seconda tipologia per via intranasale.

Per i bambini al di sotto dei 9 anni di età, mai vaccinati in precedenza, si raccomandano due dosi di vaccino antinfluenzale stagionale, da somministrare a distanza di almeno quattro settimane.

Al di sopra dei 9 anni di età è invece prevista una sola dose.

**La vaccinazione nei bambini sani: tra evidenze e prospettive future**

Se le motivazioni per promuovere la vaccinazione anti-influenzale tra i bambini "fragili" sono chiare, ci si potrebbe chiedere

**Tabella 2. Persone/categorie a cui, in Italia, viene offerta attivamente e gratuitamente la vaccinazione [14]**

**Persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza**

- Soggetti dai 6 mesi ai 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza:
  - a. malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO);
  - b. malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite;
  - c. diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con indice di massa corporea BMI > 30);
  - d. insufficienza renale/surrenale cronica;
  - e. malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;
  - f. tumori e in corso di trattamento chemioterapico;
  - g. malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;
  - h. malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale;
  - i. patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici;
  - j. patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (es. malattie neuromuscolari);
  - k. epatopatie croniche.
- Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale.
- Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti.
- Familiari e contatti (adulti e bambini) di soggetti ad alto rischio di complicanze (indipendentemente dal fatto che il soggetto a rischio sia stato o meno vaccinato).

**Altre categorie**

- Bambini sani nella fascia di età 6 mesi-6 anni\*.
- Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori.
- Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani.

\* Alla luce delle raccomandazioni dell'OMS e di una situazione epidemiologica delle malattie respiratorie acute virali in evoluzione, si raccomanda la vaccinazione di queste categorie anche per la stagione 2023-2024.

il perché di un vaccino antinfluenzale per i bambini sani. Le motivazioni che hanno portato a una valutazione della vaccinazione antinfluenzale anche nella popolazione di bambini "sani" sotto i 6 anni di età sono varie, in primis la numerosità dei bambini che ogni anno vengono colpiti dalla sindrome influenzale. A causa della mancanza di precedenti esperienze immunologiche, infatti, i bambini sono tra i soggetti a maggior rischio di infezione ed è stato calcolato che ogni inverno il 30% dei soggetti in età pediatrica contrae l'influenza.

Nella maggior parte dei casi questa infezione decorre in maniera paucisintomatica ma è anche vero che i bambini, e in particolare quelli di età inferiore ai 5 anni, sono comunque una categoria a maggior rischio di sviluppare complicanze gravi quali la polmonite.

La vaccinazione antinfluenzale, inoltre, è stata raccomandata, soprattutto durante gli ultimi anni della pandemia di Covid-19, nella fascia 6 mesi-6 anni, anche nel tentativo di ridurre la circolazione del virus influenzale tra adulti e anziani: i bambini infatti eliminano il virus in quantità superiori e per un periodo di tempo maggiore rispetto agli adulti e questo fa sì che la circolazione del virus influenzale in ambito pediatrico sia fonte di grande diffusione anche nella popolazione adulta.

Infine, la numerosità delle infezioni in ambito pediatrico ha impatto anche sulle famiglie e, in generale, sull'intero sistema sanitario.

Accanto a queste motivazioni, che possono avere una base di plausibilità, è però necessario valutare l'effettiva opportunità e utilità della promozione della vaccinazione nella popolazione pediatrica sana sotto i 6 anni, sulla base della effettiva efficacia degli attuali vaccini a disposizione.

È necessario quindi definirne l'efficienza (effectiveness), cioè la reale efficacia rispetto alla riduzione dei sintomi simil-influenzali (ILI) e l'efficacia (efficacy), cioè la riduzione dei soli casi di influenza.

Nel 2018 la revisione sistematica Cochrane di Jefferson e coll. si è posta l'obiettivo di valutare efficacia, efficienza e sicurezza della vaccinazione anti influenzale nei bambini sani. Dall'analisi di 41 trial clinici su vaccini antinfluenzali vivi attenuati o inattivati verso placebo o nessun intervento ne emerge come, nei bambini di età 3-16 anni:

- i *vaccini vivi attenuati* probabilmente riducono l'influenza (evidenza di certezza moderata) e possono ridurre le sindromi simil-influenzali (ILI) (evidenza di certezza bassa) nell'arco di una singola stagione influenzale;
- i *vaccini inattivati* riducono l'influenza (evidenza di certezza alta) e possono ridurre le 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 per cui la revisione sottolinea la necessità di approcci standardizzati nella definizione, accertamento e presentazione degli eventi avversi.

La relativamente scarsa efficacia in età pediatrica dei vaccini antinfluenzali è espressa anche dal NNV (casi da vaccinare per prevenire un caso) che per il vaccino a virus vivo è pari a 7 per l'influenza (7 bambini vaccinati per prevenire un'influenza) e addirittura 20 per l'ILI, mentre con il vaccino a virus inattivato è rispettivamente 5 e 12.

Questa revisione ha messo in evidenza un ridotto livello di efficacia ed efficienza dei vaccini antinfluenzali e 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 bambini più piccoli non risulta sostenuta da evidenze sufficienti, essendo stati trovati pochissimi studi randomizzati controllati nei bambini sotto i 2 anni.

Gli autori della revisione Cochrane segnalano che le conclusioni a cui è arrivata la revisione sono sostanzialmente definitive, e che difficilmente nuovi RCT potranno modificare gli esiti ottenuti sulla bassa efficacia del vaccino a meno che non compaiano vaccini radicalmente nuovi [13].

### I vaccini del futuro

Dato lo stato attuale dei vaccini antinfluenzali e le opportunità tecnologiche esistenti per l'innovazione dei vaccini, sono in corso diversi sforzi per progettare vaccini che consentano di avere un'immunità ampiamente protettiva e più duratura contro l'influenza: in particolare va sottolineato come anche le risposte immunitarie Th1 e della mucosa svolgano un ruolo importante nella difesa contro virus respiratori ed è pertanto auspicabile studiare vaccini che inducano risposte immunitarie Th1/Th2 equilibrate, comprese risposte anticorpali e cellule-mediate e risposte immunitarie mucosali che coinvolgano IgA secretorie [15].

Per superare il basso tasso di produzione di anticorpi che si è osservato nei bambini piccoli e negli anziani, sono stati attua-

ti interventi di potenziamento degli attuali vaccini: in alcuni vaccini è stato aumentato il contenuto standard di antigene oppure si è applicato un adiuvante. Nuova frontiera sarà quella sullo studio di nuovi adiuvanti più sicuri ed efficaci [15].

I vaccini "sovrastagionali", anch'essi in studio, fornirebbero un'efficacia del vaccino costante di anno in anno, avrebbero una copertura e una efficacia superiore rispetto ai vaccini attualmente disponibili e, se anche richiedessero una somministrazione annuale, non richiederebbero una riformulazione [16].

Sarebbe auspicabile la produzione di un vaccino ad ampio spettro o universale: questo tipo di vaccino avrebbe come target una regione conservata del virus dell'influenza superando così il problema della deriva dell'antigene. Vi sono molto gradi di universalità: un vaccino universale potrebbe essere un vaccino che induca una immunità contro tutti i virus dell'influenza A e B, con efficacia costante di anno in anno, idealmente per più di 3 anni, con una riduzione di almeno il 75% delle malattie del tratto respiratorio inferiore [16].

Emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA), sono importanti bersagli dei vaccini: in particolare una delle sfide attualmente in corso è quella di sviluppare vaccini che abbiano come bersaglio lo stelo prossimale della membrana di HA, molto più conservato rispetto al dominio della testa. NA è stata ampiamente trascurata come potenziale immunogeno fino a tempi recenti. Vi sono però prove crescenti a sostegno del fatto che un'immunità mediata da anticorpi contro NA possa conferire un'ampia protezione. Ulteriori processi di manipolazione strutturale e ingegneria proteica potrebbero permettere di esplorare questa proteina come bersaglio della vaccinazione antiinfluenzale [16].

M2, una proteina di membrana, è anch'essa oggetto di studi per la produzione di vaccini basati sull'ectodominio altamente conservato di M2 [16].

La nucleoproteina (NP) e altre proteine virali interne potrebbero essere utilizzate nella produzione di vaccini e potrebbero promuovere le risposte delle cellule T, ma anche per l'utilizzo di questi antigeni come bersaglio di vaccini antiinfluenzali sono necessari ulteriori studi [16].

Altri studi stanno valutando se l'immunizzazione dei bambini prima della loro iniziale esposizione virale potrebbe aggirare l'impronta immunologica ristretta, diretta verso un singolo antigene: gli esseri umani vengono infettati generalmente da un singolo ceppo di virus influenzale nella prima infanzia e creano così una memoria immunologica più ristretta rispetto ai diversi ceppi influenzali. Se quella esposizione agli antigeni del virus influenzale non avvenisse attraverso un'infezione naturale ma attraverso un vaccino si potrebbe "educare" il sistema immunitario a rispondere efficacemente a diversi ceppi di virus influenzali e le esposizioni naturali servirebbero a rafforzare l'ampia immunità stabilita dalla vaccinazione [17].

L'influenza è stata e resta un problema di salute pubblica che può potenzialmente causare pandemie che possono compromettere le infrastrutture e la stabilità della società.

L'introduzione di nuovi vaccini potrebbe aprire le porte a nuove prospettive e nuove possibili indicazioni, portando alla produzione di prodotti in grado di indurre un'immunità protettiva da ceppi stagionali, derivati e pandemici, supportati da studi clinici che ne possano evidenziare efficacia ed efficienza a fronte di costi che ne giustificano l'utilizzo. ■

**La bibliografia di questo articolo è consultabile online.**

## Bibliografia

1. Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P. et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respi Viruses*. 2009; 3:37-49
2. <https://www.iss.it/site/RMI/influnet/pagine/rapportoInflunet.aspx>
3. Treanor JJ. Influenza vaccination. *New England Journal of Medicine* 2016;375(13):1261-8.
4. Epicentro. Influenza. Informazioni generali. Disponibile online: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/influenza> (ultimo accesso: 08/03/2022)
5. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2013;12:1085-1094.
6. Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 81-88
7. Prevenzione e controllo dell'influenza, le raccomandazioni per la stagione 2015-2016. Disponibile su: [Prevenzione e controllo dell'influenza, le raccomandazioni per la stagione 2015-2016 \(salute.gov.it\)](http://www.salute.gov.it)
8. Fluenz Tetra. Riassunto delle caratteristiche del prodotto Disponibile su: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000690\\_043173\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000690_043173_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)
9. Mohn KG, Smith I, Sjursen H, Cox RJ. Immune responses after live attenuated influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:571-578.
10. Lopez CE, Legge KL. Influenza A Virus Vaccination: Immunity, Protection, and Recent Advances Toward A Universal Vaccine. *Vaccines (Basel)* 2020;8:434.
11. Boccalini S, Pariani E, Calabrò GE, De Waure C, Panatto D, Amicizia D, Lai PL, Rizzo C, Amodio E, Vitale F, Casuccio A, Di Pietro ML, Galli C, Bubba L, Pellegrinelli L, Villani L, D'Ambrosio F, Caminiti M, Lorenzini E, Fioretti P, Micale RT, Frumento D, Cantova E, Parente F, Trento G, Sottile S, Pugliese A, Biamonte MA, Giorgetti D, Menicacci M, D'Anna A, Ammoscato C, La Gatta E, Bechini A, Bonanni P. Health Technology Assessment (HTA) dell'introduzione della vaccinazione antinfluenzale per la popolazione giovanile italiana con il vaccino Fluenz Tetra. *J Prev Med Hyg* 2021;62(Suppl. 1)
12. Ambrose CS, Wu X, Jones T, Mallory RM. The role of nasal IgA in children vaccinated with live attenuated influenza vaccine. *Vaccine* 2012;30:6794-6801
13. 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
14. Ministero della Salute, Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2022-2023, <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=93294&parte=1%20&serie=null>
15. Kim YH, Hong KJ, Kim H, Influenza vaccines: Past, present, and future; *Rev Med Virol*. 2022 Jan;32(1):e2243
16. Masaru Kanekiyo, Barney S Graham Next-Generation Influenza Vaccines, *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021 Aug 2;11(8):a038448.
17. Michael Worobey, Stanley Plotkin, Scott E Hensley Influenza Vaccines Delivered in Early Childhood Could Turn An-

tigenic Sin into Antigenic Blessings, *Cold Spring Harb Perspect Med* . 2020 Oct 1;10(10).