Igiene e Sanità Pubblica 2020; 76(4):275-280

L'importanza della vaccinazione anti influenzale ai tempi della CoViD Sars-CoV-2 e Orthomixovirus

Elisa Terracciano, Fabiana Amadori, Matteo De Carli, Laura Zaratti1, Elisabetta Franco1

Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Roma Tor Vergata
1 Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Parole chiave: Vaccino anti influenzale, CoViD, influenza
Key words: Influenza vaccine, CoViD, Flu

Riassunto
Nei prossimi mesi il rischio di una co-infezione da virus dell'influenza e da Sars-CoV-2 è elevato. Nonostante i numerosi studi circa le conseguenze dell'interazione tra i due virus, non vi è ancora alcuna certezza su come questa impatti sulla salute dell'uomo. La vaccinazione anti influenzale permette di ridurre il sovraccarico ospedaliero dovuto ai ricoveri per complicanze da influenza e di effettuare una tempestiva diagnosi differenziale che consenta di iniziare rapidamente il trattamento più appropriato. Sono queste due le motivazioni principali alla base della pressante raccomandazione di quest'anno per la vaccinazione anti influenzale.

Summary
In the next months, the risk of coinfection with flu virus and Sars-CoV-2 is high. Despite the number of studies dealing with the consequences of the interaction between the two viruses, the impact of this coexistence on human health is still uncertain. However, achieving high flu vaccination coverage would mean avoiding hospital overload due to hospitalizations for flu complications and facilitating a timely differential diagnosis that allows a quick and appropriate treatment of CoViD-19 cases. These are two valid reasons for actively promoting flu vaccination, particularly this year when the risk of a "twindemic" determined by flu and CoViD-19 is high. In Italy this year, for the first time, flu vaccination is offered free of charge also to people aged 60 to 64, expanding individuals entitled to free vaccination. Furthermore, it is strongly recommended to healthcare workers and to elderly who live in residential or long-term care facilities.

Sars-CoV-2 e virus dell'influenza: qualcosa in comune!

Le famiglie di origine sono note da tempo, ma sia gli Orthomixovirus che i Coronavirus possono andare incontro a mutazioni capaci di generare nuovi sconosciuti aggressori. È questo il caso del SARS-CoV-2, nuovo ceppo della famiglia dei Coronavirus precedentemente non identificato nell'uomo (1).

La trasmissione interumana del virus influenzale può avvenire per via aerea, droplets (goccioline emesse durante lo starnuto o il colpo di tosse di diametro compreso fra i 20 ed i 5 μm) o per via indiretta; per quanto riguarda quella del coronavirus può avviene tramite aereosol (goccioline emesse durante la respirazione o il colloquio di diametro inferiore ai 5 μm), droplets e, sebbene non ancora ampiamente documentato, il contatto con fomiti contaminati (2, 3).

Queste modalità di trasmissione hanno determinato durante la recente pandemia l'adozione di diverse misure preventive come il distanziamento sociale, l'utilizzo della mascherina, il lavaggio frequente delle mani, condizioni di isolamento e pratiche di igiene respiratoria (coprire naso e bocca in caso di starnuto o tosse, corretto smaltimento dei fazzoletti monouso e accurato lavaggio delle mani). Queste misure di protezione personali (non-farmacologiche) per la maggior parte sono state già raccomandate negli anni passati dal Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie come utili per ridurre la trasmissione del virus dell'influenza.
Il distanziamento sociale e il lavaggio delle mani sono state le prime strategie messe in campo per contrastare la malattia da Coronavirus (CoViD = Corona Virus Disease) (4) seguite poi dall'introduzione della mascherina come raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Un utilizzo razionale della mascherina in pubblico e nei luoghi chiusi è stato promosso dopo le evidenze di alcuni studi condotti in laboratorio che mostravano come i droplets potessero raggiungere distanze di anche 7-8 metri, quindi superiori all'1-2 metri di distanziamento raccomandati in diversi paesi. È stata anche segnalata la persistenza negli ambienti chiusi di aereosol per lunghi periodi. Ad oggi non ci sono studi che hanno dimostrato l'efficacia delle mascherine contro il SARS-CoV-2 anche se evidenze scientifiche testimoniano la loro utilità nei confronti di coronavirus stagionali e nelle patologie simil-influenzali (5). Un recente lavoro ipotizza che l'utilizzo universale delle mascherine possa funzionare come una "variolizzazione" contribuendo a ridurre la gravità della malattia (6).

Le misure preventive attuate per la pandemia da SARS-CoV-2 e le buone pratiche di igiene generale e respiratoria hanno certamente influito in modo significativo sulla circolazione di altri patogeni a trasmissione aerea. In Italia, ad esempio, si è verificata una drastica riduzione dei casi di Morbillo rispetto all'anno 2019 nel quale i casi confermati al 30 giugno erano 1334 a fronte dei 101 casi al 30 giugno 2020 (7).
Guardando all'esperienza dell'opposto emisfero, dove la stagione influenzale inizia verso gennaio per terminare a ottobre e che annualmente ci fornisce preziose indicazioni sulla stagione incipiente, appare chiaro come le misure attuate abbiano consentito una drastica riduzione dei numeri rispetto all'anno 2019. Un esempio è quello dell'Australia che oltre al mantenimento delle misure preventive per il SARS-CoV-2 ha implementato il numero di vaccinazioni anti-influenzali in modo tale da evitare importanti sovrapposizioni. In questo paese dove i casi confermati erano stati circa 250.000 al 25 Agosto 2019 quelli al 23 di Agosto di quest'anno sono stati poco più di 21.000 (8).

Perché vaccinarsi contro l'influenza in tempi normali?

Ogni anno l'influenza rappresenta un'importante sfida di Sanità Pubblica: l'impatto dal punto di vista clinico, soprattutto in alcune categorie di soggetti nei quali possono manifestarsi gravi complicanze, si somma ai notevoli costi diretti e indiretti per la gestione delle complicanze e per l'attuazione di misure di controllo (9).
In Italia l'influenza è una delle 10 principali cause di morte (10). La sorveglianza epidemiologica attuata tramite la rete InfluNet coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha mostrato che le sindromi simil-influenzali colpiscono ogni anno il 9% della popolazione, con un minimo del 4%, osservato nella stagione 2005-06, e un massimo del 15%, registrato nella stagione 2017-18 (11). Per la stagione 2019-20, la sorveglianza epidemiologica delle sindromi influenzali è iniziata il 14 ottobre 2019 e si è conclusa con un numero di contagi totali pari a 7,6 milioni, il 12,6% della popolazione totale (12, 13).
La vaccinazione è la forma più efficace di prevenzione dell'influenza. Ogni anno, dalla metà di ottobre fino a fine dicembre il vaccino antinfluenzale viene offerto attivamente e gratuitamente a: soggetti di età pari o superiore a 65 anni; bambini di età superiore ai 6 mesi; ragazzi e adulti fino a 65 anni affetti da malattie che aumentano il rischio di complicanze da influenza; bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale; donne che all'inizio della stagione epidemica si trovino in stato di gravidanza; individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti; medici e personale sanitario di assistenza; familiari e contatti di soggetti ad alto rischio di complicanze; 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; donatori di sangue (14).

L'OMS e il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 riportano, tra gli obiettivi di copertura per la vaccinazione antinfluenzale, il 75% come obiettivo minimo perseguibile e il 95% come obiettivo ottimale negli over64 e nei gruppi a rischio (14). Tuttavia, le coperture vaccinali risultano ancora molto lontane dall'obiettivo di copertura stabilito. Da un'indagine condotta su oltre mille persone over 50 nel 2019 emerge che il 53% sa bene che l'influenza può essere una malattia anche molto grave e causare complicanze cardiocircolatorie (58,7%) o addirittura portare alla morte (43%), ma solo il 4,4% ammette di averne molta paura, mentre il 25,8% di chi ha più di 75 anni non la teme affatto (15). Per quanto riguarda la stagione 2019-20, la copertura per il vaccino antinfluenzale nella popolazione generale è pari al 16,8%, valore leggermente più elevato rispetto alla stagione precedente (15,8%). Per quanto riguarda i gruppi a rischio la situazione è migliore anche se ancora molto lontana dall'obiettivo minimo: il 54,6% degli over64 risulta vaccinato contro l'influenza (16).

Perché vaccinarsi contro l'influenza e contro lo Pneumococco in tempi di CoViD?

Alle ragioni già da tempo alla base della vaccinazione anti influenzale che hanno caratterizzato gli anni passati si aggiungono nella stagione autunno/inverno 2020-21 quelle derivate dalla pandemia di Sars-CoV-2. Gli 8.000 decessi attribuiti all'influenza e alle sue complicanze ogni anno (17) sono a forte rischio di subire un incremento non indifferente. Negli USA l'influenza, unita ad altre patologie che provocano polmonite, rappresenta l'ottava causa di morte in anni non pandemici. Una delle ragioni che spinge a cercare di ridurre il rischio della cosiddetta "twindemic" causata dalla co-circolazione sia nella forma di duplice pandemia che di epidemia su pandemia di Sars-CoV-2 e del virus dell'influenza è la paura che numeri già così importanti possano peggiorare (18). Tuttavia la letteratura in merito offre ancora poche certezze. Uno studio condotto a Wuhan su 99 pazienti affetti da CoViD con co-infezione mostra come non ci siano differenze significative tra numero di deceduti e numero di guariti (19). In altri casi la vaccinazione antinfluenzale risulta associata a un minor rischio di infezione da Sars-CoV-2 (20,21). Uno studio condotto negli USA riporta come un aumento del 10% della copertura vaccinale antinfluenzale sia associato a una riduzione statisticamente significativa del 28% del tasso di mortalità per CoViD-19 negli anziani (22). Stimolando il sistema immunitario il vaccino sembra possa renderlo più rapidamente reattivo nella risposta al virus influenzale (20). Infine i recettori polmonari ACE2 sembrerebbero essere up-regolati dal virus A dell'influenza creando quindi un substrato favorevole all'infezione da Sars-CoV-2 (23).

Sebbene gli studi si stiano moltiplicando rapidamente sono scarsi al momento i dati su campioni con co-infezione. Uno studio condotto a gennaio scorso a Wuhan (24) su pazienti con CoViD nella descrizione del campione evidenzia come nessuno risultasse positivo per virus A dell'influenza (testati: H1N1, H3N2, H7N9), virus B dell'influenza, virus respiratorio sinciziale o adenovirus. Un altro studio condotto a New York nel mese di marzo su 5.700 pazienti con CoViD ha mostrato come nei circa 2000 testati per co-infezioni da altri virus respiratori fossero positivi solo nel 2% dei casi (nella maggior parte Rhinovirus e solo in un caso virus A dell'influenza) (25). Tuttavia è lecito aspettarsi nella prossima stagione l'aumento delle percentuali di pazienti con co-infezione a causa dell'aumentata prevalenza di Sars-CoV-2.

La riduzione del numero dei casi di influenza attraverso la vaccinazione permette di avere anche un beneficio dal punto di vista del sovraccarico ospedaliero dovuto ai ricoveri per complicanze (26,27).

La diagnosi differenziale tra infezione da virus influenzale e Sars-CoV-2 è importante che sia operata il più rapidamente possibile per indirizzare il trattamento, la prognosi, gli accertamenti diagnostici necessari e il tipo di precauzioni richieste (28).

Per quanto riguarda il trattamento, ci sono farmaci indicati, in via sperimentale, nella CoViD che tuttavia potrebbero essere inefficaci o addirittura dannosi nel caso di influenza, o farmaci già noti come i corticosteroidi per i quali dati preliminari sembrano suggerire una riduzione della mortalità in studi su pazienti con CoViD con supporto respiratorio (29) che sono tuttavia sconsigliati nell'ultimo aggiornamento delle linee guida pratiche su diagnosi, cura e trattamento dell'influenza stagionale (30).

Per quanto riguarda le precauzioni richieste, l'igiene respiratoria e le buone pratiche ricordate nei mesi recenti alla popolazione sono ovviamente di aiuto in entrambe le sindromi e l'utilizzo corretto dei dispositivi di protezione individuale e del distanziamento di certo non risulta dannoso. Tuttavia, come noto a tutti coloro che hanno avuto l'influenza almeno una volta nella vita, nel caso di infezione da Orthomyxovirus non è richiesto un isolamento stretto del paziente.

Le novità della stagione influenzale 2020-2021

La Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute con una circolare del giugno scorso dal titolo "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021" ha introdotto alcune novità per la campagna di vaccinazione anti-influenzale. Accanto alle categorie già note negli scorsi anni per le quali la vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente, e confermando la novità dello scorso anno relativa alle donne in gravidanza senza limite di trimestre, si inserisce la fascia comprendente le persone tra 60 ed i 64 anni. Per quanto riguarda i bambini tra i 6 mesi e i 6 anni sono sempre più le indicazioni delle varie società e dei pediatri di libera scelta alla vaccinazione. La circolare, che dedica molta attenzione alla categoria, lascia tuttavia alle Regioni la possibilità di decidere come muoversi sia sul tema dell'obbligatorietà che su quello della gratuità. Ampliando così il bacino di utenti che hanno diritto alla vaccinazione gratuita. Altra parziale novità è la forte raccomandazione della vaccinazione per gli esercenti le professioni sanitarie e socio-sanitarie che operano a contatto con i pazienti, e gli anziani istituzionalizzati in strutture residenziali o di lungo degenza (31). Nel personale sanitario, particolarmente prezioso in questo periodo specialmente alla luce di una eventuale "seconda ondata", la vaccinazione è particolarmente raccomandata nella letteratura internazionale anche al fine di ridurre le cause di assenza sul lavoro (32, 33).

Gli obiettivi di copertura per tutti i gruppi target non sono modificati rispetto a quelli dell'anno scorso e nello specifico: il 75% rappresenta l'obiettivo minimo e il 95% l'obiettivo ottimale.

Sulla base delle indicazioni date dall'OMS nel febbraio scorso la composizione del vaccino conterrà nuove varianti antigeniche di tipo A che sostituiranno il ceppo A/Brisbane ed A/Kansas ed una nuova variante antigenica di tipo B che sostituirà il ceppo B/Colorado del lineaggio Victoria. Nei vaccini quadrivalenti saranno presenti: per il sottotipo H1N1 del virus A il ceppo A/Guangdong-Maonan (nei vaccini ottenuti su uova embrionale) o il ceppo A/Hawai (nei vaccini ottenuti su coltura cellulare), per il sottotipo H3N2 il ceppo A/Hong Kong; per il virus B il ceppo B/Washington per il lineaggio Victoria ed il ceppo B/Phuket per il lineaggio Yamagata. Nei vaccini trivalenti in aggiunta ai due ceppi di tipo A l'OMS raccomanda l'inserimento del ceppo del lineaggio B/Victoria (34).

Alle tipologie di vaccino già disponibili a partire dall'anno scorso (vaccino inattivato trivalente e quadrivalente sia su uova embrionale che su coltura cellulare e inattivato adiuvato) si è aggiunta la disponibilità di un vaccino split quadrivalente ad alto dosaggio; così definito per il maggiore dosaggio di emoagglutinina. Questo ne determina l'indicazione specialmente negli ultra 64enni poiché permette di avere una maggior risposta immunitaria.

Le tempistiche di questa stagione saranno leggermente diverse dalle abituali: la campagna vaccinale sarà avviata fin dai primi giorni di ottobre e proseguirà per tutta la stagione consentendo anche vaccinazioni in ritardo.

In questo contesto le Regioni si stanno muovendo individualmente rendendo obbligatoria la vaccinazione in specifiche categorie come ad esempio le Regioni Lazio, Sicilia e Calabria per gli operatori sanitari e la regione Campania per i bambini tra i 6 mesi e i 6 anni (35). Il TAR del Lazio ha però annullato l'ordinanza ritenendo l'imposizione dell'obbligo un compito sovraregionale (36).

La campagna anti influenzale che sta iniziando presenta un'importante sfida per la Sanità Pubblica e per le figure professionali su cui si conta. Alla prima il compito di mettere insieme la notevolmente maggiore offerta di vaccino con le difficoltà di tipo organizzativo, alle seconde la conduzione della campagna e l'impegno a dare il buon esempio.

Bibliografia

(1) Ministero della Salute. Nuovo Coronavirus cosa c'è da sapere. http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=228 ultimo accesso 24/09/2020
(2) Raggi R., Saracco A., Position Paper per FBP, gruppo FOCCHI. https://www.venetoeconomia.it/wp-content/uploads/2020/05/Position-Paper-FYBRA-finalversion.pdf2020. ultimo accesso 24/09/2020
(3) European Center for Disease Control. Infection prevention and control and preparedness forCOVID-19 in healthcare settings, Fourth update. 3 July 2020. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/infection-prevention-and-control-and-preparedness-covid-19-healthcare-settings ultimo accesso 24/09/2020
(4) Accademia della crusca. Il COVID-19 o la COVID-19? https://accademiadellacrusca.it/it/consulenza/il-covid19-o-la-covid19/2787 ultimo accesso 30/09/2020
(5) Sunjaya AP, Jenkins C. Rationale for universal face masks in public against COVID-19. Respirology. 2020 Jul;25(7):678-679. doi: 10.1111/resp.13834. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32353901; PMCID: PMC7267357.
(6) Gandhi M, Rutherford GW. Facial Masking for Covid-19 — Potential for "Variolation" as We Await a Vaccine. N Engl J Med. 2020 Sep 8. doi: 10.1056/NEJMp2026913. Online ahead of print.
(7) Epicentro. Morbillo & Rosolia News: il bollettino della sorveglianza integrata morbillo-rosolia. https://www.epicentro.iss.it/morbillo/bollettino ultimo accesso 24/09/2020
(8) Australian government, The department of health. Australian Influenza Surveillance Report and Activity Updates. https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-surveil-ozflu-flucurr.htm ultimo accesso 24/09/2020
(9) Epicentro. Influenza, Ultimi aggiornamenti https://www.epicentro.iss.it/influenza/influenza ultimo accesso 24/09/2020
(10) Ministero della Salute. Campagna di comunicazione sull'influenza 2019-2020. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_6_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=campagne&p=dacampagne&id=139 ultimo accesso 12/09/2020
(11) Epicentro. FluNews – Italia. Rapporto della sorveglianza integrata dell'influenza. Stagione 2017/2018. https://www.epicentro.iss.it/influenza/FluNews/FluNews_2018-17.pdf ultimo accesso 12/09/2020
(12) Epicentro. Influenza. Influnet. https://www.epicentro.iss.it/influenza/influnet ultimo accesso 12/09/2020
(13) Istituto Superiore di Sanità. Rapporto Epidemiologico InfluNet. Stagione influenzale 2019-2020. http://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet_2020_17.pdf ultimo accesso 12/09/2020
(14) Ministero della Salute. Stagione influenzale 2019-2020, al via vaccinazione e sorveglianza Influnet. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=3933 ultimo accesso 12/09/2020
(15) La Repubblica. Metà degli italiani teme poco l'influenza. E la copertura degli over 65 non decolla. 24 ottobre 2019. https://www.repubblica.it/salute/medicina-ericerca/2019/10/24/news/influenza_non_ti_temo_solo_il_4_4_ne_ha_paura-239350540/
(16) Ministero della Salute. Influenza. Dati coperture vaccinali. http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto ultimo accesso 24/09/2020
(17) 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. doi:10.1016/j.ijid.2019.08.003
(18) Jaklevic Mary Chris. Medical news and perspectives. Flu vaccination urged during COVID-19 pandemic.
(19) Ma S, Lai X, Chen Z, Tu S, Qin K. Clinical characteristics of critically ill patients co-infected with SARS-CoV-2 and the influenza virus in Wuhan, China. Int J Infect Dis. 2020;96:683-687. doi:10.1016/j.ijid.2020.05.068
(20) Jehi L, Ji X, Milinovich A, et al. Individualizing Risk Prediction for Positive Coronavirus Disease 2019 Testing: Results from 11,672 Patients [published online ahead of print, 2020 Jun 10]. Chest. 2020;S0012-3692(20)31654-8. doi:10.1016/j.chest.2020.05.580
(21) 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 [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. J Med Virol. 2020;10.1002/jmv.26120. doi:10.1002/jmv.26120
(22) Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, Imada EL, Colantuoni E, Parmigiani G, et al. Influenza vaccination and COVID19 mortality in the USA. MedRxiv 2020;2020. https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20129817. 06.24.20129817.
(23) Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, Ng KC, Bui CHT, Ho JCW, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV- 2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. Lancet Respir Med 2020;8. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20) 30193-4.
(24) Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
(25) Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in doi: 10.1001/jama.2020.7681]. JAMA. 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775

(26) Grech V, Borg M. Influenza vaccination in the COVID-19 era. Early Hum Dev. 2020;148:105116. doi:10.1016/j.earlhumdev.2020.105116

(27) Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2020-21 Influenza Season. MMWR Recomm Rep. 2020;69(8):1-24. Published 2020 Aug 21. doi:10.15585/mmwr.rr6908a1

(28) Rubin R. What Happens When COVID-19 Collides With Flu Season? JAMA. 2020;324(10):923-925. doi:10.1001/jama.2020.15260 https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769835 ultimo accesso 30/09/2020

(29) RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436

(30) Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. Clin Infect Dis. 2019;68(6):895-902. doi:10.1093/cid/ciy874

(31) Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021. 4/06/2020

(32) Maltezou HC, Theodoridou K, Poland G. Influenza immunization and COVID-19. Vaccine. 2020;38(39):6078-6079. doi:10.1016/j.vaccine.2020.07.058

(33) Rtbf Coronavirus en Europe: l'automne sera "plus dur" avec davantage de morts, selon l'OMS. 14/09/2020 https://www.rtbf.be/info/societe/detail_coronavirus-en-europe-l-automne-sera-plus-dur-avec-davantage-de-morts-selon-l-oms?id=10583665

(34) WHO. 22/02/2020. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2020 - 2021 northern hemisphere influenza season. https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020-21_north/en/ ultimo accesso 30/09/2020

(35) https://www.ilmessaggero.it/salute/prevenzione/vaccino_influenza_covid_piano_regioni_lazio_ campania_obbligo_65_anni-5285786.html ultimo accesso 30/09/2020

(36) Sentenza Tar n. 10047. http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato4627658.pdf

(37) Sentenza Tar n. 10048. http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato8506915.pdf