

Giovanni Vitali Rosati

Influenza: è ora di cambiare rotta?

Da tempo seguo la tua pagina Facebook “L’influenza questa sconosciuta”, è molto interessante, molto seguita e contiene notizie sia sull’influenza che su l’andamento di molte malattie infettive. Come è nata la voglia di dedicarci tanto tempo?

L’interesse per l’influenza e per le malattie emergenti è nato con gli eventi relativi alla pandemia, che ho iniziato a seguire con crescente interesse durante l’estate del 2009. Dopo il clamore e le preoccupazioni certamente eccessive che hanno contraddistinto le fasi iniziali, l’attenzione sulla vicenda è andata via via scemando, in parte perché non si verificavano gli scenari catastrofici paventati, in parte per il fatto che in quei primi mesi venivano coinvolti paesi lontani, nell’altra metà del pianeta, le cui cronache avevano scarsa risonanza da noi. Ricordo che gli unici messaggi che ricevevo dalla mia ASL si riferivano agli allarmi climatici. Nei siti scientifici e istituzionali si leggevano solo scarni comunicati ufficiali sull’andamento e generiche indicazioni di prevenzione. Ho trovato invece abbondanza di informazioni, anche se non sempre coerenti e attendibili, nei numerosi blog e forum di discussione, quasi tutti americani. La partecipazione ad essi mi ha dato lo spunto per approfondire le conoscenze sull’argomento. È stato allora che ho aperto

Intervista a
Stefano Prandoni

gli occhi su una realtà per me prima inimmaginabile: in un tempo di massima circolazione delle conoscenze, esistono aree del sapere che non sono condivise in maniera uniforme. È questo il caso dell’influenza. Negli ultimi 30-40 anni, grazie agli studi compiuti soprattutto da parte di autori anglosassoni, si sono fatti grandi passi nella comprensione delle molteplici ricadute e implicazioni della malattia, ma queste conoscenze non si sono tradotte in un’uguale consapevolezza e sembrano essere appannaggio di alcune “élite” culturali o di certi paesi ma non di altri, con la conseguenza di un diverso atteggiamento tra chi ritiene l’influenza una delle principali emergenze di salute pubblica e chi invece un problema limitato ad alcuni settori circoscritti della popolazione. L’Italia non rientra tra i paesi più illuminati in questo campo e, a dispetto della nostra storia che ci ha visti pagare uno dei tributi più alti durante le pandemie del passato, si è fatta trovare impreparata all’arrivo, nell’autunno del 2009, della prima ondata pan-

dott. Stefano Prandoni
Laurea nel 1989
Specializzazione
in Pediatria nel 1993
Esercita come Pediatra
di famiglia a Valdagno
in provincia di Vicenza

demica. Se l'impatto non è stato pesante lo si deve solo alla relativa benignità del virus e non alla risposta dei vertici politici e sanitari, preoccupati più di minimizzare la portata dell'epidemia che di rendere la popolazione consapevole dei rischi reali. Non ci si può meravigliare se alla fine hanno prevalso le voci di complotti e di false pandemie che hanno portato al fallimento della campagna di vaccinazione e alla perdita di credibilità delle nostre istituzioni.

L'esperienza vissuta in quel periodo mi ha convinto della necessità di fare opera divulgativa per far crescere anche in Italia la conoscenza sulla patologia influenzale.

Come sono i dati epidemiologici relativi alle ultime stagioni influenzali?

Il 2009 fa necessariamente da spartiacque tra le stagioni epidemiche che hanno preceduto l'arrivo della pandemia e quelle che sono seguite. Purtroppo l'OMS, azzoppata dalle numerose critiche che le sono piovute addosso per la gestione dell'emergenza, si è affrettata a dichiarare conclusa la pandemia nell'estate del 2010, anche se ha messo in guardia da possibili recrudescenze del virus a livello locale. È stato un errore, perché non si è tenuto conto delle caratteristiche peculiari dei virus influenzali e dei precedenti storici che avrebbero dovuto suggerire una maggiore cautela. Come hanno messo in luce gli studi epidemiologici sulle pandemie del ventesimo secolo, possono passare fino a 10 anni prima che un nuovo virus perda le sue connotazioni distintive e segua l'andamento tipico dei virus stagionali¹.

La stagione successiva a quella dell'esordio del virus pandemico è stata presentata dalle nostre autorità come la stagione del ritorno alla normalità e si sono abbandonate le già scarse misure di sorveglianza e di contrasto dell'anno precedente. A dispetto di ciò, il virus è tornato a colpire con una seconda robusta ondata prima la Gran Bretagna, patria del politico Paul Flynn tra i principali accusatori dell'OMS, che a fine stagione ha contato più di 600 vittime, seguita da diversi paesi europei tra cui l'Italia. Da noi l'impatto è stato non meno severo rispetto al 2009, come hanno documentato purtroppo solo le cronache

dei giornali, perché non sono stati resi pubblici bollettini ufficiali.

Nel 2011-12 si è assistito ad un ritorno del virus H3N2 che, dopo 2 anni di assenza, ha determinato un impatto severo sulla popolazione anziana, testimoniato dall'aumento degli accessi al pronto soccorso e dei ricoveri e dall'impennarsi delle curve di mortalità, che sono un importante strumento di sorveglianza di cui noi purtroppo non disponiamo.

I due anni successivi hanno avuto un carattere interlocutorio, con una prevalenza nel primo del virus B (con bassi livelli del virus H1N1) e nel secondo del virus H3N2. Nel 2013-14 prima l'America del Sud e poi quella del Nord e, per quanto riguarda l'Europa, la Spagna, sono state spettatrici di un'ondata severa di influenza H1N1, che avrebbe dovuto essere un monito anche per noi. Ciò nonostante ci siamo fatti cogliere di sorpresa da un ritorno del virus pandemico nel 2014-15, alla sua terza ondata in Italia, con nuovi picchi nei ricoveri e purtroppo diversi decessi concentrati nella fascia di età compresa tra i 50 e i 70 anni. Nel corso di quella stagione si è verificato anche uno degli innalzamenti più significativi degli ultimi 20 anni nella mortalità generale, con un eccesso dell'ordine di 15-20000 morti, che può essere spiegato non solo dalla presenza del virus H1N1 ma anche, come avvenuto in altri paesi dell'Europa e del mondo, da una variante driftata del virus H3N2, non coperta dal vaccino in distribuzione quell'anno.

L'ultima stagione, come era forse prevedibile che avvenisse dopo un anno drammatico, è stata molto più tranquilla, con una minore circolazione di virus influenzali, appartenenti in prevalenza alle varianti H3N2 e B.

Il dato più significativo di questi ultimi anni è stato l'impatto severo del virus pandemico sulle persone di mezza età, fascia generalmente risparmiata dai virus stagionali. La caratteristica peculiare di un virus pandemico è infatti l'"age shift"², che sta ad indicare un cambiamento delle età maggiormente coinvolte, con i più giovani che diventano il bersaglio principale della malattia. Di questo aspetto si sarebbe dovuto tener conto nel pianificare le campagne di informazione e di prevenzione, ma purtroppo così non è stato.

Ho letto delle morti improvvise di diversi bambini che possono essere attribuite al virus influenzale cosa ne pensi?

Nel corso della stagione 2010-11, quella successiva alla prima stagione pandemica, l'Italia (per la verità non solo il nostro paese) ha abbassato notevolmente la guardia nei confronti del virus H1N1, declassato a "semplice" virus stagionale. In realtà nei mesi di gennaio e febbraio 2011 si è abbattuta sul nostro paese una nuova ondata del virus, da cui sono derivate non poche vittime e numerosi ricoveri in terapia intensiva di adulti di età non avanzata, con frequente ricorso a terapie estreme come l'ECMO. In quel periodo tali notizie non venivano dettagliate nei bollettini ufficiali (la pandemia era finita!) ma si potevano leggere nelle pagine di cronaca. In queste stesse ho iniziato a notare un numero, che mi è sembrato insolito, di bambini e giovani adulti in precedenza sani, morti in maniera improvvisa o a breve distanza dall'insorgenza di quadri infettivi anche di modesta entità. Senza avere all'epoca elementi per poterli ricondurre all'epidemia in corso, ho iniziato a raccogliermi e, a fine stagione, ero arrivato ad enumerare quasi 90 casi, di cui 29 con meno di 18 anni⁴. Nei mesi successivi mi sono capitati tra le mani prima alcuni articoli di giornali inglesi, che riferivano di casi analoghi in cui le indagini avevano accertato la responsabilità del virus pandemico e poi lavori di letteratura, relativi a casistiche giapponesi, inglesi e americane, che documentavano numeri importanti di decessi pediatrici con queste caratteristiche nel corso del primo anno della pandemia.

In realtà anche altri virus influenzali sono responsabili di morti fulminanti, come messo in evidenza in un articolo pubblicato nella rivista *Pediatrics*⁵ nel 2013, da cui risulta che 1/3 delle morti pediatriche negli USA dal 2004 al 2012, con una netta prevalenza di bambini sani, ha avuto tale caratteristica.

In Italia, nonostante che situazioni di questo tipo siano state documentate e un caso anche pubblicato⁶, non esiste ancora consapevolezza di questo fenomeno e la conseguenza è che spesso non venga neppure sospettata la possibile origine influenzale.

Secondo te nella fascia di età di nostra competenza l'influenza costituisce un rischio serio? O può essere considerata una malattia banale?

In Italia l'influenza viene percepita come un problema che interessa quasi esclusivamente determinate categorie, anziani e portatori di rischio, mentre la ricerca degli ultimi anni ha messo in luce le importanti ricadute sull'intera collettività, con un impatto rilevante non solo sotto il profilo sanitario ma anche sociale ed economico. I bambini rappresentano un elemento chiave nella diffusione della malattia, in quanto si ammalano con percentuali elevate (fino al 30%), diffondono il virus in misura maggiore e per tempi più prolungati rispetto agli adulti, sono a stretto contatto tra di loro e osservano meno le regole igieniche. Ma i bambini non hanno solo un ruolo di "untori" nei confronti delle altre classi sociali, perché sono loro stessi vittime di complicazioni e anche di morte, soprattutto i più piccoli, in percentuali non irrilevanti.

I tassi di ospedalizzazione dei bambini sotto i 5 anni sono elevati quanto quelli degli adulti di età 50-65 anni e sotto i 2 anni si raggiungono valori non molto inferiori e, sotto i 6 mesi, anche sovrapponibili rispetto agli anziani⁷.

Diverse possono essere le complicazioni, dalle comuni otiti e sinusiti alle temibili polmoniti primarie o con sovrapposizione batterica, con non infrequenti segnalazioni di miocarditi, encefaliti e sepsi.

Le morti per influenza in ambito pediatrico sono un evento fortunatamente raro, ma caratterizzato da un impatto devastante sulle famiglie e sull'ambiente sociale di riferimento. Deve far riflettere che un esito così drammatico può essere evitato con un vaccino del costo di pochi euro. Negli USA esiste ormai da più di 10 anni un programma di sorveglianza attivo che rende le morti di bambini per influenza soggette a notifica obbligatoria e sottopone ad un protocollo di indagini approfondite i casi a cui non è stato possibile fare la diagnosi prima della morte. Il programma è partito nel 2003, dopo una stagione che è stata segnata da 153 decessi con diagnosi confermata ($0,88 \times 100000$), la metà erano bambini precedentemente sani. Tra il 2004 e il 2012 si sono verificati 830 casi fatali, il 43% sani⁵.

L'impatto dell'influenza nei bambini va al di là della malattia clinica, comprende anche i costi socio-economici correlati, come quelli dovuti ai farmaci, alle visite ambulatoriali, alle ospedalizzazioni nonché costi indiretti come assenze da scuola e perdita di giornate lavorative da parte dei familiari, sia per le necessità di assistenza al minore sia per malattie secondarie degli stessi familiari. In uno studio finlandese il costo complessivo dell'influenza nei bambini da 6 mesi a 13 anni, con un tasso medio di attacco del 16%, è risultato pari a 39 milioni di euro, senza considerare i bambini con meno di 6 mesi. Più di due terzi di questo costo dipende dalle perdite lavorative dei familiari⁸.

Nelle altre nazioni come ci si sta comportando in merito alla vaccinazione?

I programmi di vaccinazione tradizionali messi in atto dalla maggior parte delle nazioni stanno segnando il passo e in certi paesi, come in Italia, registrano significativi arretramenti rispetto agli obiettivi. Alcune nazioni più avanzate hanno capito che l'influenza, alla pari di altre malattie per le quali si sono raggiunti traguardi importanti, si combatte efficacemente solo con un coinvolgimento dell'intero corpo sociale. Un elemento basilare è la vaccinazione dei bambini dai 6 mesi in su, con il duplice scopo di ridurre l'impatto dell'influenza su questa classe di età e di contenere la diffusione del virus che vede nei bambini il serbatoio principale della malattia. Gli USA già da diversi anni propongono la vaccinazione a tutta la popolazione, indipendentemente dall'appartenenza alle categorie a rischio per le quali rimane comunque un'indicazione forte. In Europa la situazione è a macchia di leopardo, con la maggioranza dei paesi che si attengono alle classiche raccomandazioni, mentre Austria, Slovacchia e Sassonia offrono una vaccinazione estesa a tutti i bambini e Finlandia, Romania, Estonia e Slovenia ai più piccoli. Per quanto riguarda gli adulti, sarebbe un passo importante, come già avviene in alcuni paesi, abbassare la soglia di età perlomeno a 50 anni per comprendere soggetti che sono a rischio aumentato, in particolare con il virus H1N1.

Qual è la politica adottata in UK?

L'Inghilterra ha dato il via nella stagione 2013-14 ad un ambizioso programma che si ripropone nel giro di pochi anni di estendere la vaccinazione con il LAIV (vaccino vivo nasale) a tutti i bambini sani di età 2-16 anni⁹.

Si è iniziato nel 2013 con la vaccinazione dei bambini di 2 e 3 anni e, in alcune aree pilota, di tutti i bambini di età 2-10. Nella stagione successiva l'offerta è stata estesa a tutti i bambini fino a 4 anni e, per le aree pilota, fino a 13 anni. Nella prossima stagione l'offerta verrà allargata ai bambini del primo e secondo anno della scuola elementare. La percentuale di soggetti vaccinati è stata superiore al 50% e, per quanto riguarda le aree pilota, su tutta una serie di parametri (incidenza di ILI, tamponi positivi, accessi al pronto soccorso, ospedalizzazioni) si è ottenuto un miglioramento sensibile sia nei soggetti vaccinati che in quelli non vaccinati sia nel primo¹⁰ che nel secondo¹¹ anno (nonostante la presenza in quest'ultimo di ceppi driftati del virus H3N2).

Cosa ci dici del nuovo vaccino vivo attenuato spray nasale?

Un vaccino attenuato è stato introdotto in Russia nel 1936 ed è stato utilizzato per circa 50 anni ma poi è stato abbandonato per problemi di instabilità, rischi di ricombinazione con ceppi selvaggi e problemi con la preesistente immunità.

Il primo vaccino a base di virus vivi attenuati da somministrare per via nasale è stato autorizzato negli USA dal 2003. Il suo uso è stato approvato per i soggetti sani di età dai 2 ai 49 anni. È controindicato in bambini con asma e altre patologie croniche e donne incinta. Una revisione di studi clinici del 2012 ha dimostrato un'efficacia pari all'83% nei bambini di età 6 mesi-7 anni¹².

La Sassonia-Anhalt è un *länder* della ex Germania dell'Est. Durante la stagione 2013-14 è stato fatto uno studio di effectiveness confrontando il vaccino a virus vivo (LAIV) appena introdotto con quello inattivato (TIV). La stagione è stata piuttosto severa e hanno circolato i virus H3N2, H1N1 e B. Il LAIV ha battuto nettamente il TIV con un effectiveness dell'84% rispetto al 37%.

Nei bambini tra 2 e i 6 anni l'effectiveness è stata del 90%¹³.

Aggiungiamo che, per modalità di assunzione, questo vaccino si presta particolarmente ad essere utilizzato e anche accettato dalla popolazione pediatrica e questo lo rende un candidato ideale per una proposta vaccinale allargata alla popolazione pediatrica sana, così come sta avvenendo in Inghilterra.

Purtroppo negli USA, nelle ultime tre stagioni, si è misurata una scarsa resa di tale vaccino, che ha indotto le autorità di quel paese a passare da una raccomandazione preferenziale, ad un'indicazione indifferente e, nell'ultimo rapporto della scorsa primavera, ad una sua stroncatura¹⁴. A mio avviso questo non significa che si debba abbandonare questa scelta, ma è necessario cercare di capire i motivi del fallimento (comunque segnalato solo negli USA) e trovare soluzioni che portino al rilancio di questo vaccino. Intanto è appena uscito uno studio randomizzato in cieco basato su numeri importanti e relativi a tre stagioni consecutive che dimostra la non inferiorità del vaccino LAIV rispetto all'IIV¹⁵.

Pensi che in futuro tutti i vaccini diventeranno quadrivalenti? Al momento il nuovo vaccino come si colloca nella possibilità preventiva attuale?

I ceppi di tipo B sono stati a lungo considerati meno severi e meno soggetti a variazioni significative, ma i dati di sorveglianza hanno mostrato che non è così. Inoltre, se è vero che questo tipo di virus non è mai risultato essere all'origine di eventi pandemici, in alcune stagioni sono risultati essere i virus prevalenti, come è avvenuto durante l'inverno 2005-06 in Europa¹⁶.

Durante gli ultimi 25 anni si sono affermate due distinte linee di influenza B. Nel 1987 ha fatto la sua comparsa il virus B/Victoria/2/87 che ha dominato fino al 1990 quando, per la prima volta, si è manifestato il virus B/Yamagata/16/88. Da allora si è verificata una sostanziale co-circolazione dei due virus, talvolta con una prevalenza dell'uno rispetto all'altro, talvolta con una simultanea circolazione, rendendo difficile e spesso erronea la previsione del ceppo da inserire nel vaccino. Negli USA tra il 1999 e il 2010 c'è stata corrispondenza solo in 5 anni¹⁷.

L stagione 2015-16 ha visto una circolazione prepon-

derante del ceppo Victoria, non presente nel vaccino trivalente, che ha causato casi gravi soprattutto nelle fasce giovanili. L'impatto dell'influenza B tende ad essere maggiore nei bambini e nei giovani adulti, categorie nelle quali viene descritto un rischio significativo e, secondo alcuni studi, anche superiore rispetto all'influenza di tipo A sia di complicazioni che di morte¹⁸.

Questi dati costituiscono la premessa alla proposta del vaccino quadrivalente, che è stato di recente approvato negli Stati Uniti e in Europa e che l'OMS indica come scelta preferenziale nelle sue raccomandazioni annuali fin dal 2013. Sono ormai innumerevoli gli studi che dimostrano l'efficacia, la sicurezza e i risparmi che si possono conseguire in termini di costi sanitari ed economici¹⁹.

I dati relativi alla copertura vaccinale in Italia sono molto deludenti e in riduzione come spieghi tale fenomeno e cosa proporresti per modificarlo.

Se guardiamo la copertura vaccinale negli anziani negli anni dal 2002 ad oggi si vede che c'è stato un aumento progressivo fino al 2007, una tenuta fino al 2009 e poi una flessione inesorabile negli anni successivi. I livelli di copertura dell'intera popolazione, già di per se molto bassi, sono scesi nella stessa misura. Deve preoccupare in particolare la situazione nei soggetti con patologie croniche al di sotto dei 65 anni, in quanto appena 1 su 5 risulta vaccinato.

La causa principale di questo andamento va a mio avviso ricercata nella convinzione diffusa che l'influenza sia una malattia banale. È questo un sentimento condiviso non solo nella popolazione generale ma, purtroppo, anche in larga parte della classe medica. Tale atteggiamento si è rafforzato con la sconsiderata campagna di vaccinazione condotta nel periodo della pandemia, quando il massimo sforzo messo in atto per raggiungere un elevato livello di copertura è stato vanificato dai messaggi che si proponevano solo di minimizzare il pericolo e di negare che ci fossero rischi superiori rispetto agli anni precedenti. Lo scopo era di evitare allarmi eccessivi nella popolazione ma non ci si è resi conto che, così facendo, si è dato forza alle voci di complotti e alle accuse di frode e di interessi sottobanco che hanno minato fortemente la fiducia nelle

autorità e in quell'importante strumento di prevenzione che è il vaccino.

Per invertire questo trend è necessario fare ammenda degli errori del passato, rovesciare completamente la prospettiva e mettere l'influenza ai primi posti nell'agenda delle emergenze sanitarie. Basta con le informazioni reticenti ed elusive e si dia inizio a campagne di sensibilizzazione adeguate che rendano la gente (e i medici!) consapevoli della reale portata della malattia. Smettiamola di considerare l'influenza un problema solo di alcuni "ghetti" sociali (gli appartenenti alle categorie a rischio) e non, come dovrebbe essere, una questione che investe l'intera collettività. Con la rosolia in passato e, recentemente, con l'HPV, si è capito che a considerare unico target le donne, che sono quelle che oggettivamente rischiano di più, non si ottengono risultati soddisfacenti. Il motivo non è solo che i maschi rappresentano un serbatoio del virus ma anche che il successo di una campagna è dato dal fatto di coinvolgere l'intera popolazione e non solo una sua componente. Uno delle strategie comunicative più persuasive nel campo della vaccinazione è proprio il richiamo alla solidarietà dei più forti (quelli che rischiano meno) nei confronti dei più deboli (quelli che rischiano di più), in cui la "condivisione" porta un beneficio all'intero corpo sociale. Fintanto che l'influenza viene percepita come un problema di "altri", ci sarà sempre qualcuno più fragile di noi o che rischia di più e non ci si deve meravigliare del fallimento delle attuali campagne. È ora di far capire che l'influenza è un problema di "tutti" e che "tutti" sono chiamati a fare la loro parte per ridurre gli ingenti costi in termini di vite umane e di spese sanitarie e sociali che gravano sull'intera collettività. La strada è quella intrapresa da paesi come gli Stati Uniti e l'Inghilterra, con una proposta di vaccinazione allargata anche alle fasce sane della popolazione, in particolare bambini e adolescenti che rappresentano il principale serbatoio del virus. Mi rendo conto che si tratta di un obiettivo di non facile realizzazione, ma se sostenuto con convinzione da parte degli organi istituzionali e con un coinvolgimento attivo dei medici territoriali, può essere raggiunto. Uno slogan potrebbe essere quello del patto tra generazioni, con i nonni che si prendono cura dei nipoti senza paura che questi

possano trasmettere loro una malattia potenzialmente fatale. In Giappone, negli anni '70, i bambini erano vaccinati in maniera estesa ma poi il programma è stato abbandonato per problemi di costi. Ebbene, uno studio rigoroso che ha confrontato i dati giapponesi con quelli americani relativi allo stesso periodo ha dimostrato che si sono risparmiate migliaia di vite²⁰.

Un esempio più recente ci illustra i benefici immediati di una proposta allargata: in Inghilterra, con l'attuale programma di vaccinazione esteso a tutti i bambini, si è ottenuto un aumento del 50% (dal 40 al 60%) dei bambini a rischio che si sono vaccinati²¹.

È proprio il caso di dire: solo uniti si vince.

Prova a immaginare per un momento di essere designato a far parte della Commissione Nazionale Vaccini, cosa proporresti di innovativo per cambiare la situazione italiana?

I messaggi forti, a mio avviso sono quelli di una offerta vaccinale omogenea e senza il vincolo dell'obbligatorietà in tutto il paese e una sottolineatura dell'importanza di tutte le vaccinazioni, perché non esistono vaccini di serie A e di serie B. In questo quadro una campagna di vaccinazione universale dell'influenza potrebbe diventare uno stimolo al rilancio anche di altre vaccinazioni.

Bibliografia

- 1 Simonsen L, Clarke MG, Schonberger LB, et al. *Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution.* J Infect Dis 1998;178:53-60.
- 2 Miller MA, Viboud C, Balinska M, et al. *The Signature Features of Influenza Pandemics – Implications for Policy.* N Engl J Med 2009;360:2595-8.
- 3 www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMx120004.
- 4 *Influenza global Update – 270 base on data up to 07 August, 2016.* www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/.
- 5 Prandoni S. *Sudden and fulminant deaths of healthy children in Italy during the 2010-11 and 2011-12 seasons: results of an online study.* J Public Health Res 2012;1:184-91.
- 6 Wong KK, Seema J, Blanton L, et al. *Pediatrics: Influenza-Associated Pediatric Deaths in the United States, 2004-2012.* Pediatrics 2013 doi: 10.1542/peds.2013-1493.
- 7 Puzelli S, Buonaguro FM, Facchini M, et al. *The Campania H1N1 Task Force. Cardiac tamponade and heart failure due to myopericarditis as a presentation of infection with the pandemic H1N1 2009 influenza A virus.* J Clin Microbiol 2010;48:2298-300.

- ⁸ Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. *The under-recognized burden of influenza in young children*. *N Engl J Med* 2006;355:31-40.
- ⁹ Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. *Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet* 2012;12:36-44.
- ¹⁰ Department of Health (DoH). *Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Minute of the meeting held on Friday 13 April 2012*. London: DoH. <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130402145952/http://media.dh.gov.uk/network/261/files/2012/05/jcvi-minutes-13-april-2012-meeting.pdf> (accessed 5 Jun 2014).
- ¹¹ Pebody RG et al. *Uptake and impact of a new live attenuated influenza vaccine programme in England: early results of a pilot in primary school-age children, 2013/14 influenza season*. *Euro Surveill* 2014;19(22). pii: 20823.
- ¹² Salo H, Kilpi T, Sintonen H, et al. *Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children*. *Vaccine* 2006;24:4934-41.
- ¹³ Pebody RG, Green HK, Andrews N, et al. *Uptake and impact of vaccinating school age children against influenza during a season with circulation of drifted influenza A and B strains, England, 2014/15*. *Euro Surveill* 2015;20(39). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.39.30029.
- ¹⁴ Helmeke C, Gräfe L, Irscher H-M, et al. *Effectiveness of the 2012/13 Trivalent Live and Inactivated Influenza Vaccines in children and adolescents in Saxony-Anhalt, Germany: a test-negative case-control Study*. *PLoS One* 2015;10:e0122910.
- ¹⁵ ACIP votes down use of LAIV for 2016-2017 flu season. www.cdc.gov/media/releases/2016/s0622-laiv-flu.html.
- ¹⁶ Loeb M, Russell ML, Manning V, et al. *Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in Hutterite children: a cluster randomized blinded trial*. *Ann Int Med* 2016;65:617-24.
- ¹⁷ Meijer A, Meerhoff TJ, Meuwissen LE, et al. *Epidemiological and virological assessment of influenza activity in Europe during the winter 2005-2006*. *Euro Surveill* 2007;12:E111-2.
- ¹⁸ Ambrose C. *The rationale for quadrivalent influenza vaccines*. *Hum Vacc Immunother* 2012;8:81-8.
- ¹⁹ Tran D, Vaudry W, Moore D, et al. *Hospitalization for influenza A versus B*. *Pediatrics* 2016;138(3). pii: e20154643.
- ²⁰ Health Technology Assessment del vaccino antinfluenzale quadrivalente FLU-QIV (Fluarix TetrA®). www.ijph.it/pdf/101/088.pdf.
- ²¹ Charu V, Viboud C, Simonsen L, et al. *Influenza-related mortality trends in Japanese and American Seniors: evidence for the indirect mortality benefits of vaccinating schoolchildren*. *PLoS One* 2011;6:e26282.