South American Publishing

SAP Multidisciplinary Open. 2023; 1:34
doi: 10.62486/mo202334

SYSTEMATIC REVIEW

Efficacy of influenza vaccine in adults. Systematic review

Eficacia de la vacuna antigripal en adultos. Revisión sistemática

Yasmin González[1]

[1]Universidad Abierta Interamericana, Sede Rosario – Santa Fe. Argentina.

Cite as
González Y. Efficacy of influenza vaccine in adults. Systematic review. SAP *Multidisciplinary Open*. 2023; 1:34. https://doi.org/10.62486/mo202334

Publication History
Submitted: 04-06-2023
Revised: 10-09-2023
Accepted: 22-11-2023
Published: 23-11-2023

ABSTRACT

This study addresses the challenges and advances in the vaccination of older adults in a context of global population aging, evaluating its effectiveness in the prevention of serious infectious diseases. Immunosenescence and comorbidities in this population may affect the response to vaccines, decreasing their efficacy. Through a systematic review, we analyzed recent studies evaluating various vaccine formulations and strategies such as high doses, natural adjuvants (e.g., probiotics and nondigestible polysaccharides), and vaccine coadministration to optimize immunogenicity in the elderly. The results show that high-dose quadrivalent vaccines (QIV-HD) and formulations with natural adjuvants improve immune response and reduce hospitalizations compared to standard doses. Coadministration of vaccines, such as influenza and COVID-19, is a safe practice that does not compromise the efficacy of each vaccine and facilitates vaccination in this high-risk population. The findings support the use of tailored vaccination strategies and underscore the need for additional studies to establish evidence-based recommendations for immunization in older adults.

Keywords: Aged; Adults; Influenza Vaccines; Vaccine Efficacy.

RESUMEN

Este estudio aborda los desafíos y avances en la vacunación de adultos mayores en un contexto de envejecimiento poblacional global, evaluando su efectividad en la prevención de enfermedades infecciosas graves. La inmunosenescencia y las comorbilidades en esta población pueden afectar la respuesta a las vacunas, disminuyendo su eficacia. Mediante una revisión sistemática, se analizaron estudios recientes que evalúan diversas formulaciones de vacunas y estrategias como dosis altas, adyuvantes naturales (por ejemplo, probióticos y polisacáridos no digestibles) y coadministración de vacunas para optimizar la inmunogenicidad en personas mayores. Los resultados muestran que las vacunas cuadrivalentes de alta dosis (QIV-HD) y las formulaciones con adyuvantes naturales mejoran la respuesta inmune y reducen hospitalizaciones en comparación con dosis estándar. La coadministración de vacunas, como la de influenza y COVID-19, es una práctica segura que no compromete la eficacia de cada vacuna y facilita la vacunación en esta población de alto riesgo. Los hallazgos respaldan el uso de estrategias de vacunación adaptadas y subrayan la necesidad de estudios adicionales para establecer recomendaciones basadas en evidencia para la inmunización en adultos mayores.

Palabras clave: Ancianos; Adultos; Vacunas Antigripales; Eficacia de las Vacunas.

© 2023; The Authors. This Open access article is distributed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento poblacional es uno de los fenómenos demográficos más importantes y acelerados del siglo XXI. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, para 2050, el número de personas mayores de 60 años se duplicará, alcanzando cerca de 2,1 mil millones a nivel global.[1,2] Este cambio en la estructura de la población plantea desafíos significativos para los sistemas de salud pública, especialmente en la prevención y control de enfermedades infecciosas. Una de las intervenciones preventivas más eficaces y de mayor impacto en la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada a enfermedades infecciosas es la vacunación. Sin embargo, la efectividad de las vacunas en la población anciana no es uniforme y puede verse afectada por múltiples factores asociados al envejecimiento, como la inmunosenescencia y la presencia de comorbilidades.[3,4]

La inmunosenescencia, definida como el deterioro gradual del sistema inmunológico asociado con la edad, representa un obstáculo para la eficacia de las vacunas en adultos mayores. Este proceso implica una disminución en la respuesta tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa, lo que reduce la capacidad de los individuos mayores para generar respuestas inmunológicas efectivas y duraderas tras la administración de vacunas.[5,6] Además, la coexistencia de enfermedades crónicas como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es común en esta población, lo que puede complicar aún más la respuesta a la vacunación y, en algunos casos, limitar la efectividad de las intervenciones preventivas.[6,7,8]

En los últimos años, la investigación sobre la eficacia de las vacunas en la población anciana ha cobrado relevancia, especialmente en el contexto de enfermedades como la influenza estacional, el neumococo y, recientemente, la COVID-19.[4] Existen estudios que sugieren que, aunque las vacunas pueden ser menos efectivas en personas mayores que en jóvenes adultos, continúan ofreciendo beneficios significativos en términos de reducción de hospitalizaciones, complicaciones graves y mortalidad.[9,10,11] Sin embargo, las tasas de respuesta inmunitaria y los niveles de protección varían considerablemente entre diferentes tipos de vacunas y entre los individuos mayores, lo que hace necesario profundizar en el análisis de la eficacia vacunal específica para este grupo etario.[12,13]

El presente estudio tiene como objetivo realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia de las vacunas en adultos mayores, con el propósito de proporcionar una visión actualizada sobre la respuesta inmune y la protección conferida en esta población.

Una de las áreas emergentes en el campo de la inmunización en personas mayores es el uso de vacunas con adyuvantes y formulaciones de alta dosis que han mostrado mejorar la inmunogenicidad en ancianos, ofreciendo una protección mejorada en comparación con las vacunas convencionales. Asimismo, estrategias como la revacunación o la administración de refuerzos periódicos también han sido exploradas en algunos estudios como posibles medidas para optimizar la eficacia de las vacunas en este grupo de edad. Sin embargo, la evidencia al respecto aún es limitada, y se requieren estudios adicionales para establecer pautas más claras y basadas en datos empíricos.[14]

A medida que los sistemas de salud se enfrentan a la presión de una población envejecida y un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas, es fundamental contar con directrices sólidas y basadas en evidencia para la administración de vacunas en adultos mayores y diseño de políticas de vacunación más efectivas y adaptadas a las necesidades de esta población, promoviendo una mejor calidad de vida y reduciendo la carga de enfermedades infecciosas en los sistemas de salud.

MÉTODO

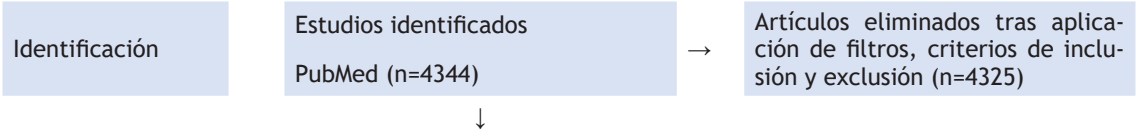
Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, para identificar estudios que evaluaran la eficacia de vacunas en adultos especialmente adultos mayores (≥65 años), publicados entre 2020 y 2024. Los términos de búsqueda incluían combinaciones de palabras clave como “Influenza Vaccines” y “Vaccine Efficacy”. Se incluyeron ensayos clínicos en inglés y español, revisados por pares, que reportaran resultados sobre eficacia, características de la vacuna, población y resultados clínicos, con acceso a texto completo y realizado en poblaciones mayores a 65 años.

Esta revisión sistemática fue realizada siguiendo los lineamientos de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), asegurando la transparencia y rigurosidad en cada fase del proceso.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se presenta el flujo de trabajo y los principales resultados. Se obtuvieron para su análisis 19 estudios clínicos (figura 1).

Las vacunas RSVPreF3 OA y Ad26.RSV.preF están diseñadas para adultos mayores y muestran una efectividad significativa en reducir infecciones respiratorias agudas asociadas al VSR (IRA-VSR) y enfermedades del tracto respiratorio inferior. En el caso de RSVPreF3 OA, se observa una efectividad del 71,7 % contra IRA-VSR y del 82,6 % contra ETRI, mientras que Ad26.RSV.preF logra alta tolerabilidad y mantiene respuesta inmune a largo plazo, hasta 183 días post-vacunación.[31] Estas vacunas son especialmente relevantes para poblaciones de adultos mayores debido a su eficacia en la prevención de enfermedades respiratorias graves, que suelen tener un impacto significativo en esta población. La revacunación, sin embargo, no mostró mejoras adicionales en algunos estudios, lo que podría sugerir que la inmunidad inducida por una sola dosis es adecuada en la mayoría de los casos.



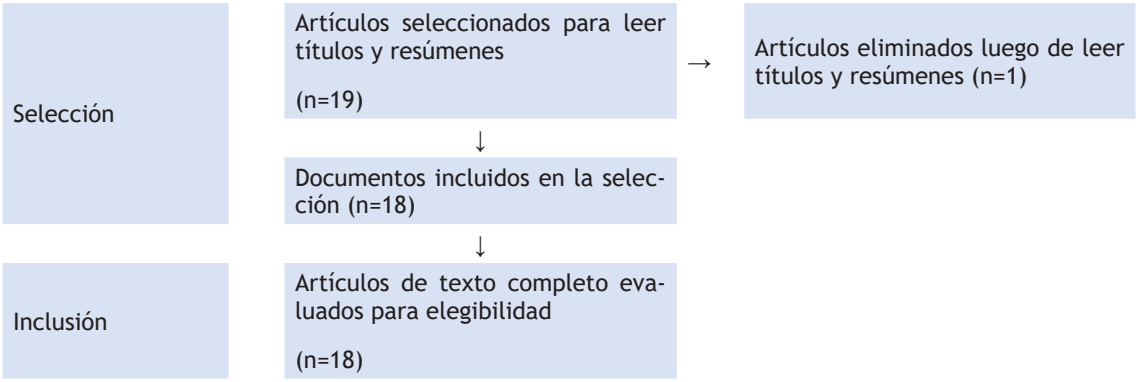


Figura 1. Flujograma de revisión del estado del arte según metodología PRISMA

Tabla 1. Principales resultados de las intervenciones

Autor, año	País	Vacuna	Población	Resultados principales
Curran, 2024[15]	Multicéntrico	RSVPreF3 OA (Proteína F Prefusión del Virus Sincitial Respiratorio) Dosis única para adultos mayores, dirigida a prevenir IRA y ETRI	Adultos ≥60 años 12,466 vacunados, 12,494 placebo	71,7 % de eficacia contra IRA por VSR; 82,6 % contra ETRI por VSR
Ison, 2024[16]	Multicéntrico	RSVPreF3 OA (Proteína F Prefusión del VSR) Dosis única con revacunación opcional; adyuvada para mejorar inmunidad en adultos mayores	Adultos ≥60 años 24,967 en grupos combinados de 2 dosis y placebo	67,2 % de eficacia contra ETRI por VSR; la revacunación no mejoró la eficacia
Toback, 2022[17]	Reino Unido	NVX-CoV2373 (COVID-19) y vacuna contra Influenza Estacional Co-administración de vacuna COVID-19 y de influenza en adultos	Adultos (Subgrupo de 18-64 años en subestudio) 431 en subestudio de co-vacunación	Sin impacto significativo en la respuesta a la vacuna contra influenza; eficacia de COVID-19 mantenida
Shimada, 2021[18]	Japón	TIV (Trivalente contra Influenza) + PPSV23 (Neumocócica) Vacuna combinada contra influenza y neumococo para pacientes con EAC	Adultos ≥50 años con enfermedad arterial coronaria 40 pacientes con EAC, aleatorizados	Vacuna dual segura; sin cambio significativo en marcadores después de la vacunación
Gögenur, 2023[19]	Dinamarca	Vacuna Intratumoral contra Intratumoral, busca aumentar la infiltración de células inmunitarias en tumores	Pacientes con cáncer colorrectal, etapas I-III 10 pacientes con tumores colorrectales pMMR	Aumento de la infiltración de células T CD8+ y expresión de PD-L1 en tumores
Johansen, 2024[20]	Dinamarca	QIV-HD (Influenza Cuadrivalente de Alta Dosis) vs QIV-SD (Dosis Estándar) Comparación de eficacia entre dosis alta y dosis estándar	Adultos de 65-79 años 12,477 participantes, aleatorizados	QIV-HD redujo las tasas de hospitalización en un 13 % en comparación con QIV-SD
Hadigal, 2022[21]	Europa	IIV4HD (Influenza Cuadrivalente de Alta Dosis) Mejora la inmunogenicidad en población anciana	Adultos ≥60 años Ancianos, sin comorbilidades significativas	Inmunogenicidad y efectividad superior en población anciana
Leroux-Roels, 2022[22]	Bélgica	OVX836 (Vacuna contra Influenza basada en Nucleoproteína)	Adultos de 18-65 años 300 adultos sanos Basada en nucleoproteína, dirigida a inmunidad celular de amplio espectro	Aumento de respuesta de células T; reducción de episodios de enfermedad similar a influenza
Alvarez, 2023[23]	Bélgica, Finlandia, Portugal	QIV-HD (Cuadrivalente Alta Dosis para Influenza) Vacuna de alta dosis para adultos mayores, busca mejorar costo-efectividad y reducir hospitalizaciones	Adultos ≥60 años 3 países europeos, análisis de ICER y PSA para eficacia y costo	Costo-efectiva en adultos mayores; reducción significativa en hospitalizaciones
Shimizu, 2022[24]	Japón	Vacuna intradérmica Immucise™ para Influenza. Sistema de inyección intradérmico para maximizar inmunidad con dosis reducida en personas mayores	Adultos ≥65 años 600 adultos saludables, eficacia a 90 y 180 días	Eficacia comparable a subcutánea; mayor inmunidad en cepas B en grupo ID

Christensen, 2024[25]	Dinamarca	QIV-HD vs QIV-SD Cuadrivalente Alta Dosis para Influenza Dosis alta de cuadrivalente vs estándar, relación entre tiempo de vacunación y eficacia	Adultos 65-79 años 12,477 participantes, asociación entre ToV y hospitalización	Vacunación temprana con QIV-HD reduce hospitalización por neumonía
Wall, 2021[26]	Reino Unido	TIV (Trivalente Influenza) y PPSV23 (Neumocócica) Vacunas para CKD en mayores de 65 años, respuestas inmunitarias variadas	Adultos ≥65 años con ECR 65 participantes con ECR y controles sanos	Respuestas inmunes bajas, impacto de CMV y PPV23 previos
Uthoff, 2023[27]	Alemania	Intervención Compleja para Mejorar Tasa de Vacunación en medicina general Capacitación de medicina general en comunicación y procesos de vacunación para mayores de 60 años	Adultos ≥60 años en prácticas medicina general 1057 prácticas medicina general, intervenciones de capacitación	Aumento de tasa de vacunación, mejoría en alfabetización en salud
Eto, 2024[28]	Japón	Ad26.RSV.preF para VSR Vacuna basada en adenovirus para adultos ≥60 años, evalúa seguridad y respuesta inmune	Adultos ≥60 años 36 adultos mayores japoneses, análisis de inmunogenicidad	Alta tolerabilidad y eficacia inmune para VSR hasta 183 días
Tuthill, 2023[29]	EE. UU.	Thymalfasin (Ta1) como adjunto para COVID-19 Adyuvante para COVID-19 en pacientes con ESRD, mejora respuesta inmune	Pacientes de hemodiálisis ≥60 años 194 pacientes en hemodiálisis en Kansas City, comparación con grupo control	3 muertes en Ta1 frente a 7 en control; 91 % vacunados contra COVID-19 en grupo A
Yu, 2020[30]	EE. UU.	Vacuna experimental adyuvada para RSV acuna adyuvada con evaluación basada en síntomas y confirmación virológica	Adultos ≥60 años 1900 participantes, con reporte de síntomas autoevaluado	Definición de enfermedad IRA mostró buena fiabilidad y aumento de detección con auto-toma de muestras
Sandionigi, 2022[31]	Italia	acuna contra Influenza + Probiotico Multicepa acuna estacional contra influenza, administrada junto con probióticos como adyuvante natural	Adultos de 60 a 80 años 50 participantes mayores vacunados para influenza	Reducción significativa de síntomas infecciosos en grupo probiótico a 28 y 56 días
Laue, 2021[32]	Alemania	Vacuna contra Influenza + Polisacaridos No-Digestibles Vacuna contra influenza con adyuvante de polisacáridos, en preparación de β-glucanos y arabinoxilanos	Adultos de 50 a 79 años 239 adultos sanos distribuidos en 5 grupos de adyuvantes	Aumento en títulos de anticuerpos y protección con arabinoxilano; tendencia hacia menor incidencia de resfriados

Leyenda: IRA Infección respiratoria aguda, ETRI Enfermedad del Tracto Respiratorio Inferior, VSR Virus sincitial respiratorio, EAC Enfermedad Arterial Coronaria, ICER Incremental Cost-Effectiveness Ratio (Razón de Costo-Efectividad Incremental), PSA Probabilistic Sensitivity Analysis (Análisis de Sensibilidad Probabilístico), ECR Enfermedad crónica renal, CMV Citomegalovirus,

Los estudios incluyeron varias formulaciones de vacunas cuadrivalentes de alta dosis (QIV-HD) y trivalentes con diferentes adyuvantes y enfoques para incrementar la inmunogenicidad en adultos mayores. QIV-HD, utilizada en múltiples estudios, ha demostrado reducir hospitalizaciones en un 13 % comparado con dosis estándar. La adición de probióticos multicepa o polisacáridos no digestibles (como los β-glucanos y arabinoxilanos) mejoró significativamente la respuesta inmunológica y redujo los síntomas de infecciones comunes, como resfriados y gripe.[31,32] La respuesta aumentada en términos de inmunogenicidad y protección prolongada es consistente con el objetivo de incrementar la eficacia en poblaciones con inmunosenescencia. Las combinaciones de QIV con adyuvantes naturales, como probióticos y β-glucanos, ofrecen beneficios inmunomoduladores sin los efectos secundarios de adyuvantes sintéticos, haciendo a estas opciones atractivas para sujetos con mayor susceptibilidad a infecciones y comorbilidades.

La coadministración de vacunas, como la NVX-CoV2373 para COVID-19 junto con vacunas para influenza, ha mostrado no comprometer la eficacia de la inmunización contra COVID-19, lo que indica que la combinación es segura y práctica. Además, no se observó interferencia en la respuesta a la vacuna de influenza.[31] La posibilidad de administrar vacunas combinadas sin disminuir su eficacia es ventajosa desde una perspectiva logística y de salud pública, facilitando la vacunación en poblaciones de alto riesgo durante temporadas de alta incidencia de infecciones respiratorias. Esta co-administración representa una opción efectiva para maximizar la protección sin aumentar el número de visitas médicas.

Se probaron vacunas intratumorales (influenza) para pacientes con cáncer colorrectal y otras formulaciones adyuvadas para adultos mayores con condiciones especiales (por ejemplo, insuficiencia renal crónica y tratamientos de diálisis). Los adyuvantes naturales, como el Thymalfasin (Ta1) y los polisacáridos no digestibles, mostraron ser seguros y proporcionaron efectos positivos sobre la inmunidad y reducción de síntomas de infecciones respiratorias comunes.[32] En poblaciones con condiciones inmunológicas comprometidas, como pacientes en tratamiento de diálisis, los adyuvantes pueden tener un papel clave en mejorar la respuesta a la vacunación sin sobrecargar el sistema inmune. El uso de adyuvantes específicos como el Ta1 es particularmente beneficioso, pues

facilita una respuesta inmune adaptativa sin incrementar significativamente el riesgo de inflamación crónica.

La comparación sistemática de estas vacunas destaca que las formulaciones adyuvadas y de alta dosis, así como la inclusión de probióticos y polisacáridos no digestibles, han mejorado la eficacia y la inmunogenicidad de las vacunas en adultos mayores y poblaciones vulnerables. Las estrategias de coadministración de vacunas también ofrecen beneficios logísticos sin comprometer la inmunidad. La elección de la formulación óptima debe considerar las características inmunológicas de la población objetivo, siendo los adyuvantes naturales y las dosis elevadas opciones recomendables para adultos mayores y personas con comorbilidades.

CONCLUSIONES

Las vacunas cuadrivalentes de alta dosis (QIV-HD) han demostrado ser más efectivas que las dosis estándar en la prevención de hospitalizaciones y enfermedades respiratorias graves en adultos mayores, lo que sugiere su uso preferente en poblaciones de riesgo durante las temporadas de alta circulación de influenza. Además, la inclusión de adyuvantes naturales, como probióticos y polisacáridos no digestibles, mejora la respuesta inmune sin efectos adversos significativos, siendo una opción segura y beneficiosa para potenciar la inmunidad en adultos mayores con inmunosenescencia.

La coadministración de vacunas, como la combinación de vacunas contra COVID-19 e influenza, no afecta negativamente la inmunogenicidad y facilita la cobertura inmunológica sin necesidad de múltiples citas. Asimismo, los adyuvantes específicos, como el Thymalfasin (Ta1), muestran un gran potencial para mejorar la inmunidad en personas inmunocomprometidas. En conjunto, esta revisión respalda el uso de dosis altas y adyuvantes naturales en formulaciones de vacunas, así como la coadministración estratégica para maximizar la protección inmunológica en poblaciones vulnerables, destacando la importancia de seguir investigando en combinaciones personalizadas para mejorar la efectividad en contextos de alto riesgo.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Yasmin González.
Curación de datos: Yasmin González.
Análisis formal: Yasmin González.
Investigación: Yasmin González.
Metodología: Yasmin González.
Administración del proyecto: Yasmin González.
Recursos: Yasmin González.
Software: Yasmin González.
Supervisión: Yasmin González.
Validación: Yasmin González.
Visualización: Yasmin González.
Redacción – borrador original: Yasmin González.
Redacción – revisión y edición: Yasmin González.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundioal de la Salud. Envejecimiento. Organ Mundioal Salud 2024. https://www.who.int/es/health-topics/ageing (accedido 1 de noviembre de 2024).

2. Organización Mundioal de la Salud. WHO: Number of people over 60 years set to double by 2050; major societal changes required. Organ Mundioal Salud 2015. https://www.who.int/news/item/30-09-2015-who-number-of-people-over-60-years-set-to-double-by-2050-major-societal-changes-required (accedido 1 de noviembre de 2024).

3. King JC. Influenza vaccines. Pediatr Ann 2000;29:692-7. https://doi.org/10.3928/0090-4481-20001101-09.

4. Youhanna J, Tran V, Hyer R, Domnich A. Immunogenicity of Enhanced Influenza Vaccines Against Mismatched Influenza Strains in Older Adults: A Review of Randomized Controlled Trials. Influenza Other Respir Viruses 2024;18:e13286. https://doi.org/10.1111/irv.13286.

5. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, Rudin M, Rivetti A, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD004876. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004876.pub2.

6. Comber L, O Murchu E, Jordan K, Hawkshaw S, Marshall L, O'Neill M, et al. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of high-dose seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals ≥18 years of

age. Rev Med Virol 2023;33:e2330. https://doi.org/10.1002/rmv.2330.

7. Addario A, Célarier T, Bongue B, Barth N, Gavazzi G, Botelho-Nevers E. Impact of influenza, herpes zoster, and pneumococcal vaccinations on the incidence of cardiovascular events in subjects aged over 65 years: a systematic review. GeroScience 2023;45:3419-47. https://doi.org/10.1007/s11357-023-00807-4.

8. Fiore AE, Bridges CB, Cox NJ. Seasonal influenza vaccines. Curr Top Microbiol Immunol 2009;333:43-82. https://doi.org/10.1007/978-3-540-92165-3_3.

9. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD004876. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004876.pub3.

10. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012;12:36-44. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70295-X.

11. Kim Y-H, Hong K-J, Kim H, Nam J-H. Influenza vaccines: Past, present, and future. Rev Med Virol 2022;32:e2243. https://doi.org/10.1002/rmv.2243.

12. Domnich A, de Waure C. Comparative effectiveness of adjuvanted versus high-dose seasonal influenza vaccines for older adults: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis 2022;122:855-63. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.07.048.

13. Tanner AR, Dorey RB, Brendish NJ, Clark TW. Influenza vaccination: protecting the most vulnerable. Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc 2021;30:200258. https://doi.org/10.1183/16000617.0258-2020.

14. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. Vaccine 2021;39 Suppl 1:A24-35. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.004.

15. Curran D, Matthews S, Cabrera ES, Pérez SN, Breva LP, Rämet M, et al. The respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine attenuates the severity of respiratory syncytial virus-associated disease in breakthrough infections in adults ≥60 years of age. Influenza Other Respir Viruses 2024;18:e13236. https://doi.org/10.1111/irv.13236.

16. Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee D-G, et al. Efficacy and Safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Older Adults Over 2 RSV Seasons. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2024;78:1732-44. https://doi.org/10.1093/cid/ciae010.

17. Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2022;10:167-79. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00409-4.

18. Shimada K, Morinaga H, Kiyanagi T, Miyazaki T, Nishitani-Yokoyama M, Okai I, et al. Safety and Efficacy of Simultaneous Inoculations of Pneumococcal and Influenza Vaccines in Patients with Coronary Artery Disease. J Atheroscler Thromb 2021;28:826-34. https://doi.org/10.5551/jat.58297.

19. Gögenur M, Balsevicius L, Bulut M, Colak N, Justesen TF, Fiehn A-MK, et al. Neoadjuvant intratumoral influenza vaccine treatment in patients with proficient mismatch repair colorectal cancer leads to increased tumor infiltration of CD8+ T cells and upregulation of PD-L1: a phase 1/2 clinical trial. J Immunother Cancer 2023;11:e006774. https://doi.org/10.1136/jitc-2023-006774.

20. Johansen ND, Modin D, Skaarup KG, Nealon J, Samson S, Dufournet M, et al. Effectiveness of high-dose versus standard-dose quadrivalent influenza vaccine against recurrent hospitalizations and mortality in relation to influenza circulation: A post-hoc analysis of the DANFLU-1 randomized clinical trial. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis 2024;30:1453-9. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.01.017.

21. Hadigal S, Colombo L, Haughie S. Reply letter to «Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial». Hum Vaccines Immunother 2022;18:2085470. https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2085470.

22. Leroux-Roels I, Waerlop G, Tourneur J, De Boever F, Maes C, Bruhwyler J, et al. Randomized, Double-Blind, Reference-Controlled, Phase 2a Study Evaluating the Immunogenicity and Safety of OVX836, A Nucleoprotein-Based Influenza Vaccine.

Front Immunol 2022;13:852904. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.852904.

23. Alvarez FP, Chevalier P, Borms M, Bricout H, Marques C, Soininen A, et al. Cost-effectiveness of influenza vaccination with a high dose quadrivalent vaccine of the elderly population in Belgium, Finland, and Portugal. J Med Econ 2023;26:710-9. https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2194193.

24. Shimizu S, Tanaka R, Itoh E, Maekawa-Matsuura M, Iwase Y. Performance and usability evaluation of novel intradermal injection device ImmuciseTM and reanalysis of intradermal administration trials of influenza vaccine for the elderly. Vaccine 2022;40:873-9. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.12.061.

25. Christensen J, Johansen ND, Janstrup KH, Modin D, Skaarup KG, Nealon J, et al. Time of day for vaccination, outcomes, and relative effectiveness of high-dose vs. standard-dose quadrivalent influenza vaccine: A post hoc analysis of the DANFLU-1 randomized clinical trial. J Infect 2024;89:106276. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106276.

26. Wall N, Godlee A, Geh D, Jones C, Faustini S, Harvey R, et al. Latent Cytomegalovirus Infection and Previous Capsular Polysaccharide Vaccination Predict Poor Vaccine Responses in Older Adults, Independent of Chronic Kidney Disease. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2021;73:e880-9. https://doi.org/10.1093/cid/ciab078.

27. Uthoff SAK, Zinkevich A, Franiel D, Below M, Splieth H, Iwen J, et al. A complex intervention on vaccination uptake among older adults (≥60 years) in Germany - a study protocol with a mixed methods design. BMC Prim Care 2023;24:148. https://doi.org/10.1186/s12875-023-02101-w.

28. Eto T, Okubo Y, Momose A, Tamura H, Zheng R, Callendret B, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of Single Vaccination of Ad26.RSV.preF-Based Regimen in Japanese Adults Aged 60 Years and Older. Influenza Other Respir Viruses 2024;18:e13336. https://doi.org/10.1111/irv.13336.

29. Tuthill CW, Awad A, Parrigon M, Ershler WB. A pilot trial of Thymalfasin (Ta1) to prevent covid-19 infection and morbidities in renal dialysis patients: Preliminary report. Int Immunopharmacol 2023;117:109950. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109950.

30. Yu L, Han Y, Zhang Z. Research on h-index Optimization Considering the Amount of Papers ———hq2-index; [h ——— hq2]. J Mod Inf 2020;40:114-21. https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0821.2020.02.013.

31. Sandionigi A, De Giani A, Tursi F, Michelotti A, Cestone E, Giardina S, et al. Effectiveness of Multistrain Probiotic Formulation on Common Infectious Disease Symptoms and Gut Microbiota Modulation in Flu-Vaccinated Healthy Elderly Subjects. BioMed Res Int 2022;2022:3860896. https://doi.org/10.1155/2022/3860896.

32. Laue C, Stevens Y, van Erp M, Papazova E, Soeth E, Pannenbeckers A, et al. Adjuvant Effect of Orally Applied Preparations Containing Non-Digestible Polysaccharides on Influenza Vaccination in Healthy Seniors: A Double-Blind, Randomised, Controlled Pilot Trial. Nutrients 2021;13:2683. https://doi.org/10.3390/nu13082683.