

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β` ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Χρύσα Μπακούλα

**«ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ, ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ
ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΠΟΥ ΕΞΕΤΑΖΟΝΤΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΑ Δ. ΛΟΓΟΘΕΤΗ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2013

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΕΩΣ: 23.06.2003

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:
15.07.2003

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

- ΜΑΡΙΖΑ ΤΣΟΛΙΑ –Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής
- ΑΝΔΡΕΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ- Καθηγητής Παιδιατρικής
- ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΚΑΦΕΤΖΗΣ- Καθηγητής Παιδιατρικής

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 21.07.2003

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΕΩΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 28.02.2013

ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

- ΜΑΡΙΖΑ ΤΣΟΛΙΑ –Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής
- ΑΝΔΡΕΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ- Καθηγητής Παιδιατρικής
- ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΚΑΦΕΤΖΗΣ- Καθηγητής Παιδιατρικής
- ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΠΑΠΑΕΥΑΓΓΕΛΟΥ- Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής
- ΧΡΥΣΑ ΜΠΑΚΟΥΛΑ- Καθηγήτρια Παιδιατρικής
- ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΛΟΣ- Αναπληρωτής Καθηγητής Αλλεργιολογίας
- ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΠΥΡΙΔΗΣ – Λέκτορας Πανεπιστημίου Αθηνών

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΛΟΓΟΘΕΤΗ ΙΩΑΝΝΑ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ

ΦΟΡΜΙΩΝΟΣ 27, ΠΑΓΚΡΑΤΙ, Τ.Κ. 161 00

ΤΗΛΕΦΩΝΟ

211 710 53 53, 6972 86 86 60

ΤΗΛΕΟΜΟΙΟΤΥΠΙΑ

211 710 53 53

ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΤΑΧΥΔΡΟΜΕΙΟ

giannalogotheti@yahoo.gr

ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ

17 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 1973

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΠΕΙΡΑ

- 2011- σήμερα
Επιμελήτρια, Β΄ παιδιατρικής κλινικής Ιατρικού Κέντρου Αθηνών
Ιδιωτικό ιατρείο στη Ν. Σμύρνη
Επιστημονικός συνεργάτης Β΄ Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής, νοσοκομείου παιδών Π. και Αγλαΐα Κυριακού
- 2007 – 2011
Ειδικευόμενη ιατρός στη Β΄ Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών (Νοσοκομείο Παίδων Π & Αγλαΐα Κυριακού)
- 2003 - 2007
Γενικός Ιατρός στην Γενική Κλινική “Αθηνά”
- 2001- 2003
Ιατρός Υπηρεσίας Υπαίθρου στο Άγονο περιφερειακό Ιατρείο Αργιθέας Νομού Καρδίτσας

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

- 2011
Τίτλος ειδικότητας Παιδιατρικής Β΄ Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών (Νοσοκομείο Παίδων Π & Αγλαΐα Κυριακού)

- 2004 Υποψήφια Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών με γνωστικό αντικείμενο «Χαρακτηριστικά κλινική εικόνα και συνέπεια της λοίμωξης απο τον ιό της γρίπης σε παιδιά που εξετάζονται στα εξωτερικά ιατρεία»
- 2000 Πτυχίο Ιατρικής Πανεπιστημίου INSBRIA (PAVIA 2) Ιταλίας, με βαθμό 101/110

• 1998

Παρακολούθηση του BPLS (Basic Pediatric Life Support)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Impact of influenza infection in healthy children examined as outpatients and their families

Tsolia MN, **Logotheti I**, Papadopoulos NG, Mavrikou M, Spyridis NP, Drossatou P, Kafetzis D, Konstantopoulos A; Outpatient Flu Study Group.
Vaccine. 2006 Aug 14;24(33-34):5970-6. Epub 2006 May 17.

Too short stature, too many stigmata

Lydia Kossiva, George Vartzelis, Marieta Harisi, **Ioanna Logotheti**, A.Garoufi
BMJ Case Reports 2010; doi:10.1136/bcr.06.2010.3087,
Rare disease

Οι συνέπειες της γρίπης στα παιδιά στη κοινότητα

Μ.Τσολιά, **Ι. Λογοθέτη**, Ν. Παπαδόπουλος, Μ.Μαυρίκου, Ν. Σπυρίδης, Π. Δροσάτου, Δ. Καφετζής, Α. Κωνσταντοπούλος
Παιδιατρική 2006

Γρίπη των πτηνών : απειλή μιάς νέας πανδημίας

Μ.Τσολιά, **Ι. Λογοθέτη**, Α. Κωνσταντόπουλος
Παιδιατρική, Τομος 69, τευχος 1 2006

Clinical Characteristics of children hospitalized with influenza A (H1N1) 2009 and comparison with seasonal influenza

Στριπέλη Φ, **Λογοθέτη Ι**, Βράιλα ΒΜ, Μπαλτά Χ, Πατσούρα Α, Παπαευαγγέλου Β, Παπαδάτος Ι, Μπαάκα Α, Τσιόδρας, Τσολιά Μ

Έχει υποβληθεί για δημοσίευση

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

Σύνδρομο POLAND (περιγραφή περίπτωσης), 39^ο

Πανελλήνιο παιδιατρικό συνέδριο σε συνεργασία με την Β' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων Π.&Α. Κυριακού

Αθλητικές δραστηριότητες σε παιδιά σχολικής ηλικίας, Ελεύθερη ανακοίνωση, 15^ο Πανελλήνιο συνέδριο Ελληνικής εταιρίας κοινωνικής παιδιατρικής και προαγωγής υγείας.

Ηλεκτρονικοί υπολογιστές και παιδιά σχολικής ηλικίας, 29^ο Πανελλήνιο Ιατρικό συνέδριο.

Εκμάθηση ξένων γλωσσών σε παιδιά σχολικής ηλικίας, 41^ο πανελλήνιο παιδιατρικό συνέδριο.

Γνώσεις και απόψεις εφήβων της υπαίθρου σχετικά με το AIDS, 41^ο πανελλήνιο παιδιατρικό συνέδριο

Λοίμωξη από τον ιό της γρίπης σε παιδιά που προσέρχονται στα εξωτερικά ιατρεία, Ελεύθερη ανακοίνωση, 42^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο.

Αγόρι με θρομβοπενία και χαρακτηριστικά έγλειστα πολυμορφοκυττάρων (ανωμαλία MAY-HEGGLIN), 48^ο πανελλήνιο παιδιατρικό συνέδριο

Χορήγηση προπανολόλης σε αιμαγγειώματα βρεφικής ηλικίας, ελεύθερη ανακοίνωση, 49^ο παιδιατρικό συνέδριο

Επίδραση των ιογενών λοιμώξεων και 7-δύναμου συζευγμένου εμβολίου στον αποικισμό του ρινοφάρυγγα από streptococcus pneumonia στα παιδιά, 5ο εθνικό συνέδριο κλινικής μικροβιολογίας και νοσοκομειακών λοιμώξεων

The role of viral infections in nasopharyngeal bacterial colonisation in children: a case-control study

C.L. Skevaki, A.I. Trochoutsou*, P. Tsiakta, I. Logotheti, C.N. Makrinioti, E. Lebessi, I. Paraskaki, N.G. Papadopoulos, M.N. Tsolia (Athens, GR)

22nd ECCMID, London-United Kingdom (31 March- 3 April 2012)

The impact of viral infections on nasopharyngeal bacterial colonization among children

P. Tsiakta¹, A.I. Trochoutsou², C.L. Skevaki², **I. Logotheti²**, C.N. Makrinioti², E. Lebessi¹, I. Paraskaki¹, N.G. Papadopoulos², M.N. Tsolia²

¹Microbiology Laboratory, 'P & A Kyriakou' Children's Hospital, ²Second Department of Pediatrics, School of Medicine, NKUA, Athens, Greece

30th ESPID, annual meeting of the European society of paediatric infectious diseases, Thessaloniki, Greece, May 8-12, 2012

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ
ΣΥΝΑΝΤΗΣΕΙΣ**

Allergy School, Ελληνικά και Διεθνή Συνέδρια Παιδιατρικού Ενδιαφέροντος

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Εταιρία ROCHE, με τίτλο - αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, της tocilizumab, σε ασθενείς με συστηματική μορφή νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Εταιρία ABBOT, με τίτλο - μελέτη καταμέτρησης της γονεϊκής επιβάρυνσης σε γονείς με βρέφη που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με λοίμωξη της κατωτέρας αναπνευστικής οδού (LRTI)

Εταιρία ABBOT, με τίτλο - πολυκεντρική επιδημιολογική μελέτη για εκτίμηση του επιπολασμού του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού και αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου σε παιδιά ηλικίας ≤ 2 ετών τα οποία νοσηλεύονται στο νοσοκομείο για λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος.

ΓΛΩΣΣΕΣ	Ελληνική, Αγγλική, Ιταλική
ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ	Μέλος της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρίας Εξουσιοδοτημένη συνεργάτης ανιχνευτικής δοκιμασίας σχολικής ετοιμότητας (Α` Τεστ)
ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ	Χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή: Word, Excel, Power Point, SPSS

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης έχει υψηλή μεταδοτικότητα και εκδηλώνεται με συμπτώματα από το αναπνευστικό κυρίως σύστημα. Η ικανότητα του ιού να μεταβάλλεται γενετικά είναι μοναδική προκαλώντας ετήσιες επιδημίες ή ακόμη και πανδημίες. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η λοίμωξη αυτοπεριορίζεται, ωστόσο προκαλεί μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα, ιδιαίτερα στις ευπαθείς ομάδες του πληθυσμού. Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η συχνότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω γρίπης των υγιών παιδιών μικρής ηλικίας είναι συγκρίσιμη με αυτή των ατόμων που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου. Άλλες μελέτες που βασίστηκαν σε καλλιέργειες του ιού επιβεβαίωσαν την αυξημένη συχνότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο των παιδιών μικρής ηλικίας. Βάσει αυτών των στοιχείων συστήνεται στις Η.Π.Α από το 2003, ο καθολικός εμβολιασμός των παιδιών κατά της γρίπης.

Παρόλο που οι συστάσεις για εμβολιασμό βασίστηκαν στον αυξημένο κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο των μικρότερων παιδιών, υπάρχουν ενδείξεις ότι η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης προκαλεί σημαντική νοσηρότητα στα παιδιά και στην κοινότητα. Υπολογίζεται ότι περίπου το 30% - 40% των παιδιών σχολικής ηλικίας νοσούν από γρίπη κάθε χρόνο και αποτελούν την κύρια πηγή μετάδοσης της νόσου σε ενηλίκους, παιδιά και άτομα που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου. Από τα παιδιά που αναπτύσσουν συμπτωματική λοίμωξη μόνο ένα μικρό ποσοστό νοσηλεύεται, με αποτέλεσμα η εισαγωγή στο νοσοκομείο να αντιπροσωπεύει ένα μικρό μέρος της συνολικής νοσηρότητας της γρίπης.

Η τελική απόφαση για την σύσταση εμβολιασμού σε υγιή παιδιά απαιτεί προσεκτική εκτίμηση των επιπτώσεων της γρίπης τόσο στους νοσηλευόμενους όσο και στους εξωτερικούς ασθενείς καθώς επίσης και των κοινωνικοοικονομικών συνεπειών της λοίμωξης στην κοινότητα.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν η εκτίμηση των συνεπειών της εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης σε υγιή παιδιά και στις οικογένειές τους στην κοινότητα.

Κλείνοντας τον κύκλο της ερευνητικής προσπάθειας αυτής, θα ήθελα να ευχαριστήσω όσους συνετέλεσαν στην πραγματοποίηση και ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Πρώτα από όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Δασκάλα και Καθηγήτριά μου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μαρίζα Τσολιά, επιβλέπον μέλος της διατριβής, για την επιστημονική, πνευματική και ηθική υποστήριξη που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής. Θα ήθελα να την ευχαριστήσω ιδιαίτερα για τη συνεχή και αδιάκοπη συμπαράσταση καθ' όλη τη συνεργασία μας. Η αγάπη και ο αγώνας της για την ιατρική, την έρευνα και τη δια βίου εκπαίδευση αποτελούν παραδείγματα προς μίμηση που κάθε ιατρός θα πρέπει να ακολουθεί στη ζωή του. Την ευχαριστώ θερμά για την αμέριστη αγάπη της, την ανιδιοτελή βοήθειά της και την πίστη της σε μένα.

Οφείλω ιδιαίτερες ευχαριστίες στον Καθηγητή κ. Ανδρέα Κωνσταντόπουλο, χωρίς τη βοήθεια του οποίου δε θα είχα ξεκινήσει την ερευνητική μου πορεία. Ήταν ο άνθρωπος που με υποδέχθηκε και μου άνοιξε το δρόμο στη Β' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, αυτός που μου ανέθεσε την παρούσα διατριβή και με βοήθησε με τη θετική στάση του και τις χρήσιμες υποδείξεις του.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου και στον Καθηγητή κ. Δημήτρη Καφετζή για την αμέριστη στήριξη που μου προσέφερε ως μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής. Θα ήθελα επίσης να τον ευχαριστήσω για το ενδιαφέρον, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ' όλη την διάρκεια της συνεργασίας μας κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσής μου στην ειδικότητα αλλά και στη συνέχεια και τη συνεχή του προτροπή να κοιτάζω μπροστά και να προσπαθώ.

Αισθάνομαι επίσης την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά τους παιδιάτρους που βοήθησαν στη συλλογή δειγμάτων στα ιδιωτικά ιατρεία τους κ.κ. Γ. Τσόλα, Π. Σπυρίδη, Δ. Χολέβα, Κ. Σιακαβέλλα, Ν. Μυριοκεφαλιτάκη και κα Μαρία Πετράκη.

Η εκπόνηση μιας διδακτορικής διατριβής έχει προεκτάσεις και πέρα από την επιστημονική κοινότητα. Ευχαριστώ ιδιαίτερα τους γονείς μου που μου έδωσαν την δυνατότητα να πραγματοποιήσω όλα όσα ονειρεύτηκα, που με εμπιστεύτηκαν και με στήριξαν από το ξεκίνημά μου μέχρι και σήμερα και συνεχίζουν να υποστηρίζουν και να κατανοούν κάθε μου προσπάθεια.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Ο ιός της γρίπης	16
1.2 Αντιγονικές μεταβολές	20
1.3 Η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης	24
1.4 Νοσηρότητα και θνητότητα.....	25
1.5 Εμβολιασμός	33
1.5.α Αποτελεσματικότητα	34
1.5.β Ασφάλεια.....	36
1.5.γ Τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο γρίπης (TIV)	38
1.5.δ Τριδύναμο εμβόλιο γρίπης, με ζώντες εξασθενημένους ιούς (LAIV).....	40
1.5.ε TIV vs LAIV	42
1.5.στ Τετραδύναμο εμβόλιο γρίπης	44
1.6 Πανδημίες.....	46
1.6.α Η πανδημία του 21 ^{ου} αιώνα.....	56
1.6.β Προετοιμασία για αντιμετώπιση μιας πανδημίας	62

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ..... 65

3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

3.1 Σχεδιασμός της μελέτης	66
3.2 Πληθυσμός της μελέτης	66
3.3. Καταγραφή ασθενών.....	67
3.4 Διάγνωση λοίμωξης από τον ιό της γρίπης	68
3.5 Στατιστική ανάλυση	69

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1	Η συχνότητα της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης	70
4.2	Χαρακτηριστικά ασθενών.....	72
4.3	Επιπλοκές.....	74
4.4	Παρακολούθηση ασθενών	77
4.5	Συνέπειες της γρίπης στις οικογένειες των ασθενών	79

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ..... 80

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... 87

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ, ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΠΟΥ ΕΞΕΤΑΖΟΝΤΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ

Εισαγωγή: Η λήψη της απόφασης για εμβολιασμό των υγιών παιδιών κατά της γρίπης προϋποθέτει τον ακριβή προσδιορισμό της νοσηρότητας την οποία προκαλεί η νόσος. Η προοπτική αυτή μελέτη έχει στόχο την εκτίμηση των συνεπειών της εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης και των επιπλοκών της σε υγιή παιδιά στην κοινότητα.

Υλικό και μέθοδος: Μελετήθηκαν 1462 παιδιά ηλικίας $\geq$ 6 μηνών έως <14 ετών που εξετάσθηκαν στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου ή σε ιδιωτικά παιδιατρικά ιατρεία λόγω πυρετού και λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος, κατά την εποχή της ετήσιας επιδημικής έξαρσης της γρίπης .

Αποτελέσματα: Η επιδημική έξαρση της γρίπης διήρκεσε κάθε χρόνο 13 -14 εβδομάδες. Λοίμωξη από τον ιό της γρίπης διαπιστώθηκε στο 573/1462 (39%) των εξετασθέντων που αντιστοιχεί στο 13,5% του συνόλου των παιδιών που επισκέφθηκαν τα παιδιατρικά ιατρεία κατά την περίοδο αυτή. Η οξεία μέση ωτίτιδα ήταν η πιο συχνή επιπλοκή (18.5%). Αντιβιοτικά χορηγήθηκαν στο 40% των ασθενών με γρίπη. Οξεία μέση ωτίτιδα και λήψη αντιβιοτικών ήταν συχνότερα στα παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών που αποτελούσαν το 58% του συνόλου των ασθενών της μελέτης. Για κάθε άρρωστο παιδί οι γονείς έχασαν 1.34 ημέρες εργασίας. Στις οικογένειες των παιδιών με γρίπη καταγράφηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης και δεύτερου περιστατικού αναπνευστικής λοίμωξης, επισκέψεων σε ιατρό και χρήσης αντιβιοτικών.

Συμπέρασμα: Η γρίπη προκαλεί σημαντική νοσηρότητα στα παιδιά στην κοινότητα. Οι συνέπειές της θα μπορούσαν να περιορισθούν με τον καθολικό εμβολιασμό των παιδιών ηλικίας < 5 ετών.

IMPACT OF INFLUENZA INFECTION IN HEALTHY CHILDREN EXAMINED AS OUTPATIENTS AND THEIR FAMILIES

Background: Decisions regarding the introduction of influenza immunization in healthy children require an accurate evaluation of influenza disease burden in the inpatient and outpatient setting as well as the socioeconomic impact of this infection. The aim of this prospective study was to examine the burden of virologically confirmed influenza in children examined as outpatients and their families.

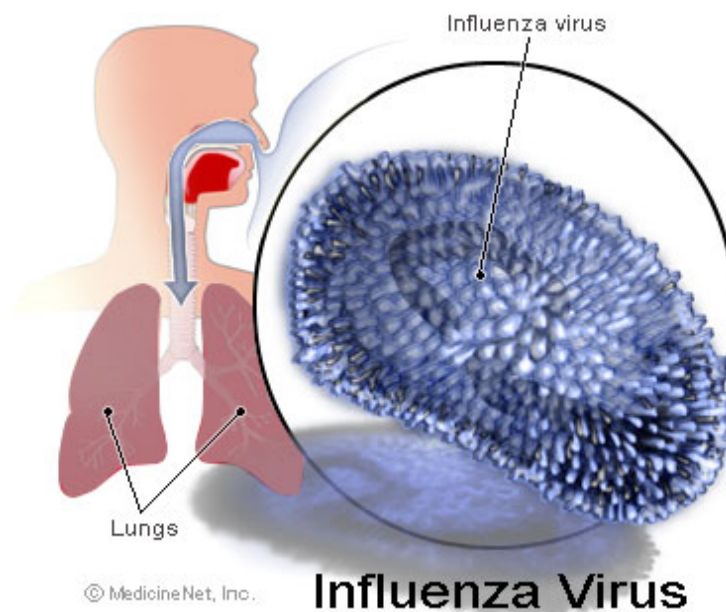
Methods: A total of 1462 patients (≥ 6 months to <14 years) with febrile respiratory illness (FRI) were examined for influenza infection during two consecutive influenza seasons between 2002 and 2004. Patients were enrolled from the emergency department and from primary care pediatric practices.

Results: Influenza infection was documented in 573/1462 (39%) outpatients with FRI and accounted for 13.5% of all outpatient visits during the 14 weeks of the whole season and for 25% of those recorded during the 4-week peak. Acute otitis media (AOM) was the most common complication (18.5%) and about 40% of influenza positive patients received antibiotics. AOM and antibiotic use was more common in children less than 5 years of age who accounted for 58% of all patients. For each child sick with influenza a mean of 1.34 workdays were lost by the parents. Family members of influenza positive children were more likely to develop a secondary respiratory illness, they required more medical visits and antibiotic prescriptions compared to influenza negative patients.

Conclusion: Influenza is associated with a heavy morbidity burden in the outpatient setting and has a serious socioeconomic impact. The implementation of immunization in children younger than 5 years of age may greatly reduce the burden of influenza in the community

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

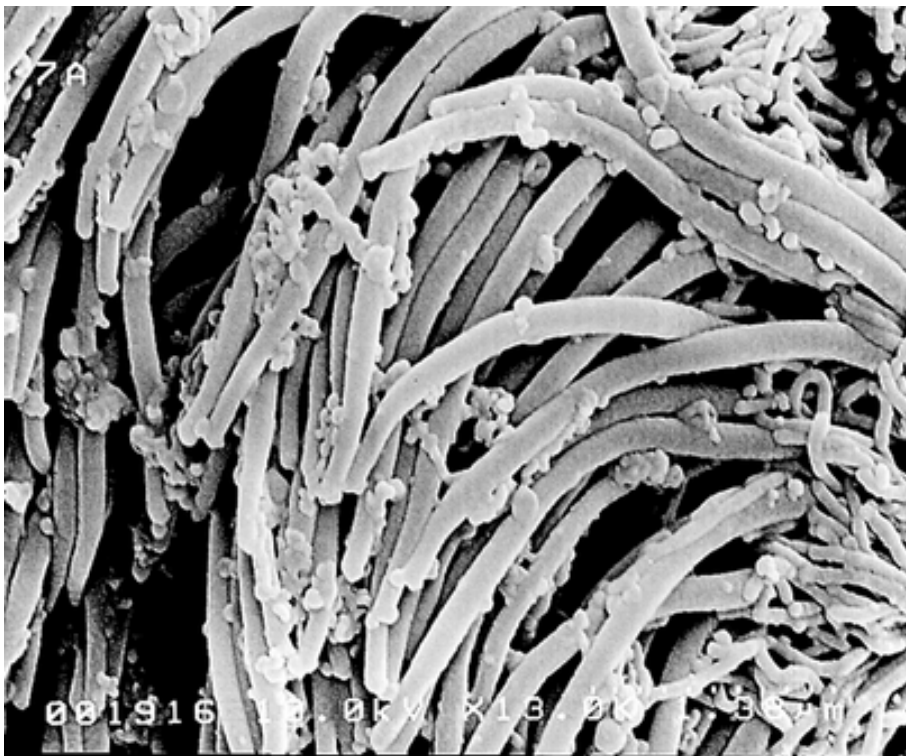
Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα σε ολόκληρο τον κόσμο. Προσβάλλουν μεγάλο αριθμό υγιών και μη ασθενών, όλων των ηλικιών, κυρίως κατά την χειμερινή περίοδο από το Νοέμβριο έως το Μάρτιο στο βόρειο ημισφαίριο, από τον Απρίλιο έως το Σεπτέμβριο στο νότιο ημισφαίριο και καθ' όλη τη διάρκεια του χρόνου στα τροπικά κλίματα. Ποικίλουν σε βαρύτητα, από απλές λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος έως καταστάσεις που μπορούν να απειλήσουν την ζωή.



Η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης έχει υψηλή μεταδοτικότητα και εκδηλώνεται με συμπτώματα από το αναπνευστικό κυρίως σύστημα. Η ικανότητα του ιού να μεταβάλλεται γενετικά είναι μοναδική προκαλώντας ετήσιες επιδημίες ή ακόμη και πανδημίες. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η λοίμωξη αυτό-περιορίζεται, ωστόσο προκαλεί μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα, ιδιαίτερα στις ευπαθείς ομάδες του πληθυσμού.

1.1 Ο ΙΟΣ

Ο ιός της γρίπης ανήκει στην οικογένεια των ορθομυξοϊών, από το ελληνικό ορθός = κατάλληλος, ενδεδειγμένος και μύξο = βλέννα που αναφέρεται στην ικανότητα του ιού να προσβάλλει το επιθήλιο του αναπνευστικού συστήματος. Τα σωματίδια του ιού είναι σφαιρικά και έχουν διάμετρο 80-120nm. Πρόκειται για ιούς με τεμαχισμένο μονής αλυσού RNA, αρνητικής πολικότητας, ενώ φέρουν περίβλημα το οποίο αποτελείται από λιποειδή. Υπάρχουν τρεις αντιγονικοί τύποι του ιού της γρίπης: A, B και τύπος C.

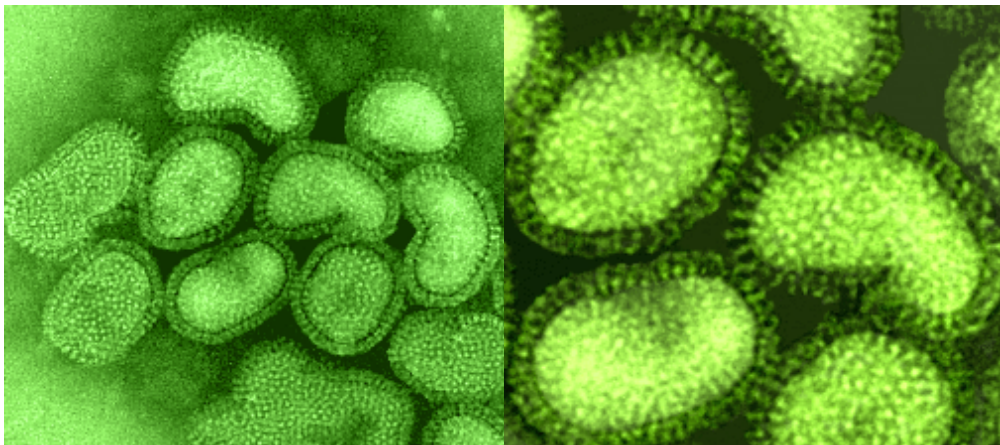


Εικόνα 1. Ο ΙΟΣ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

Σημαντικότεροι ιοί της γρίπης είναι αυτοί που ανήκουν στον τύπο Α οι οποίοι μπορούν να προσβάλουν ένα τεράστιο εύρος ξενιστών, από τον άνθρωπο έως τον χοίρο και τα υδρόβια πτηνά, και χαρακτηρίζονται από την ικανότητά τους να μεταλλάσσονται και να ανασυνδυάζονται. Ο τύπος Α υποδιαιρείται σε υπότυπους σύμφωνα με ορολογικές και γενετικές διαφορές στις επιφανειακές πρωτεΐνες αιμοσυγκολλητίνη (H) και νευραμινιδάση (N) και στα γονίδια που τις κωδικοποιούν. Ο τύπος Β προκαλεί επίσης εξάρσεις της νόσου που εκδηλώνονται με σχετικά ηπιότερες περιπτώσεις αναπνευστικής λοίμωξης, γι

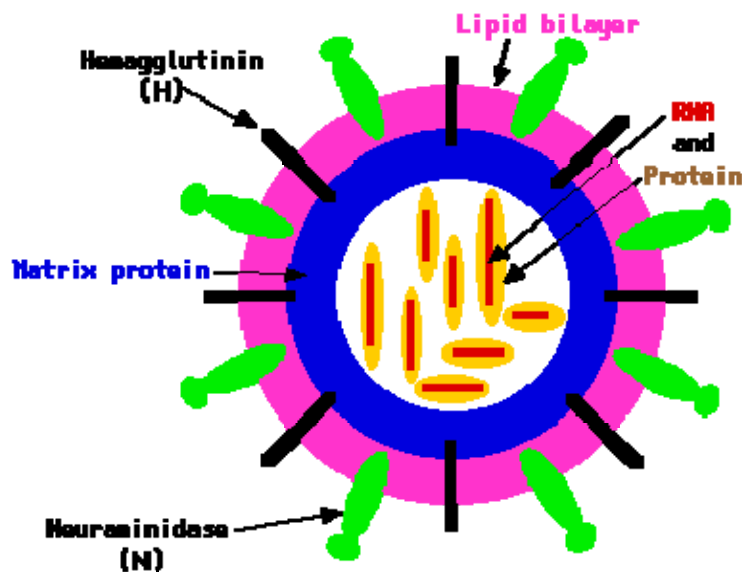
αυτό πάντα ένα στέλεχος ιού γρίπης Β περιλαμβάνεται στο ετήσιο ανθρώπινο αντιγριπικό εμβόλιο, ενώ ο τύπος C σπάνια προκαλεί συμπτώματα και δεν αποτελεί πρόβλημα για την δημόσια υγεία. Οι δύο τελευταίοι τύποι προσβάλλουν μόνο το ανθρώπινο είδος.

Ο ιός απομονώθηκε την δεκαετία του 1930 αλλά η πρώτη άποψη της δομής του δόθηκε το 1943 με την βοήθεια του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου (εικόνα 2).



Εικόνα 2. Ο ΙΟΣ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ ΣΤΟ ΗΛΕΚΤΟΝΙΚΟ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΟ

Αποτελείται από ένα σφαιρικό σωματίδιο διαμέτρου περίπου 100nm, στην επιφάνεια του φέρει διστρωματικό λιπιδικό περίβλημα το οποίο προέρχεται από την πλασματική μεμβράνη του ξενιστή (host) από το οποίο προεκβάλλουν ως ακίδες οι γλυκοπρωτεΐνες επιφανείας, αιμοσυγκολλητίνη (hemagglutinin, H) και νευραμινιδάση (neuraminidase, N). Η αιμοσυγκολλητίνη αποτελείται από 500 περίπου μόρια ενώ η νευραμινιδάση από 100 περίπου μόρια. Η αιμοσυγκολλητίνη και η νευραμινιδάση παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον γιατί συμβάλλουν στην είσοδο και έξοδο του ιού από τα κύτταρα του ξενιστή και αποτελούν τα κυριότερα αντιγόνα που αναγνωρίζονται από το ανοσοποιητικό σύστημα κατόπιν μόλυνσης ή εμβολιασμού. Μέσα στο διστρωματικό λιπιδικό περίβλημα βρίσκονται περίπου 3000 μόρια τα οποία δημιουργούν τις «μητρικές» πρωτεΐνες (matrix proteins) και 8 τμήματα μονής αλυσού RNA που φέρουν τις γενετικές πληροφορίες για 10 πρωτεΐνες του ιού. Κάθε μία έλικα RNA συνδέεται με πολλά ζεύγη νουκλεοπρωτεϊνών, μόρια της RNA-πολυμεράσης και μερικές μη δομικές πρωτεΐνες των οποίων η λειτουργία είναι ακόμη αδιευκρίνιστη.



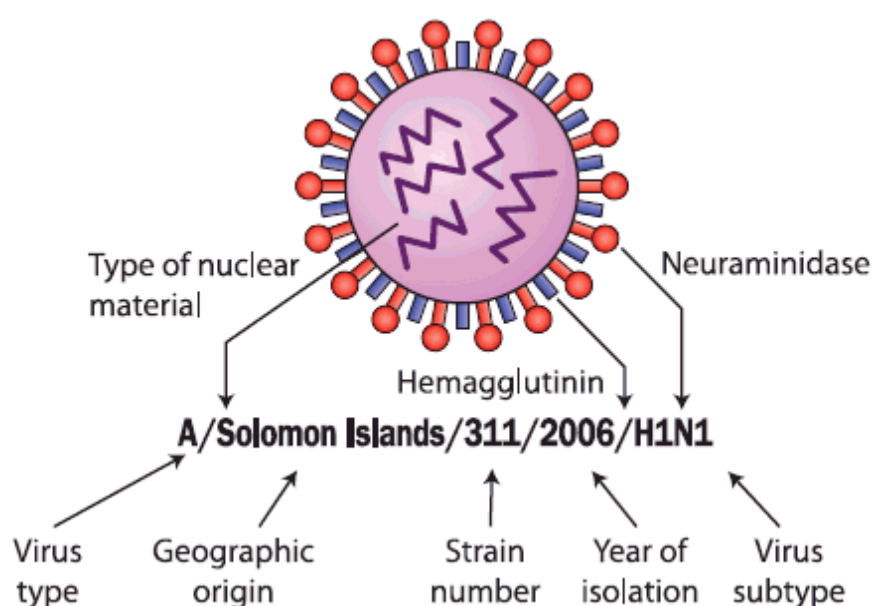
Εικόνα 3. Ο ΙΟΣ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ ΣΧΗΜΑΤΙΚΑ

Τα 8 τμήματα RNA φέρουν τα παρακάτω γονίδια HA που κωδικοποιεί την αιμοσυγκολλητίνη. Ονομάστηκε έτσι διότι είναι η πρωτεΐνη που δίνει την δυνατότητα στον ιό να προκαλεί την συγκόλληση των ερυθροκυττάρων και την ικανότητα να συνδέεται με τα κύτταρα μέσω του σιαλικού οξέος (sialic acid). Είναι δηλαδή η πρωτεΐνη μέσω της οποίας ο ιός προσβάλλει τα κύτταρα. Έχουν ταυτοποιηθεί 16 υπότυποι αιμοσυγκολλητίνης (H1-H16) από τους οποίους οι τρεις πρώτοι (H1-H3) βρίσκονται σε στελέχη που προσβάλλουν ανθρώπους, οι άλλοι 12 βρίσκονται σε ιούς γρίπης που προσβάλλουν τα ζώα.

- NA που κωδικοποιεί την νευραμινιδάση. Πρόκειται για ένα ένζυμο το οποίο παίζει ρόλο στην απελευθέρωση των ιικών σωματιδίων και στην εξάπλωση της λοίμωξης. Υπάρχουν 9 διαφορετικά είδη νευραμινιδάσης οι τύποι N1, N2 έχουν βρεθεί σε ιούς που αφορούν ανθρώπους και άλλοι 7 τύποι αφορούν τα ζώα.
- NP που κωδικοποιεί τις νουκλεοπρωτεΐνες.
- M που κωδικοποιεί τις "μητρικές" πρωτεΐνες (matrix proteins)
- NS που κωδικοποιεί δύο διαφορετικές μη δομικές πρωτεΐνες
- PA, PB1, PB2 που κωδικοποιούν την RNA πολυμεράση (εικόνα 3).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ) η ονοματολογία των ιών της γρίπης περιλαμβάνει: α) τον τύπο του ιού (A,B,C), β) τον ξενιστή από

τον οποίο απομονώθηκε ο ιός (εκτός από τον άνθρωπο), γ) τη γεωγραφική προέλευση, δ) τον αριθμό του ιού, ε) το έτος της απομόνωσης. Όταν πρόκειται για ιό τύπου Α, ο αριθμός/τύπος της αιμοσυγκολλητίνης και νευραμινιδάσης που φέρει ακολουθούν την παρένθεση (εικόνα 4). Έτσι για παράδειγμα ο ιός τύπου Α που απομονώθηκε από τον άνθρωπο στο Hong Kong το 1982 με αριθμό 1 ονομάζεται : A/Hong Kong/1/82 (H3N2), ενώ ο ιός τύπου Α που απομονώθηκε από χοίρο στη Γάνδη το 2005 με αριθμό 14, ονομάζεται: A/Swine/Gent/14/20056 (H1N2).

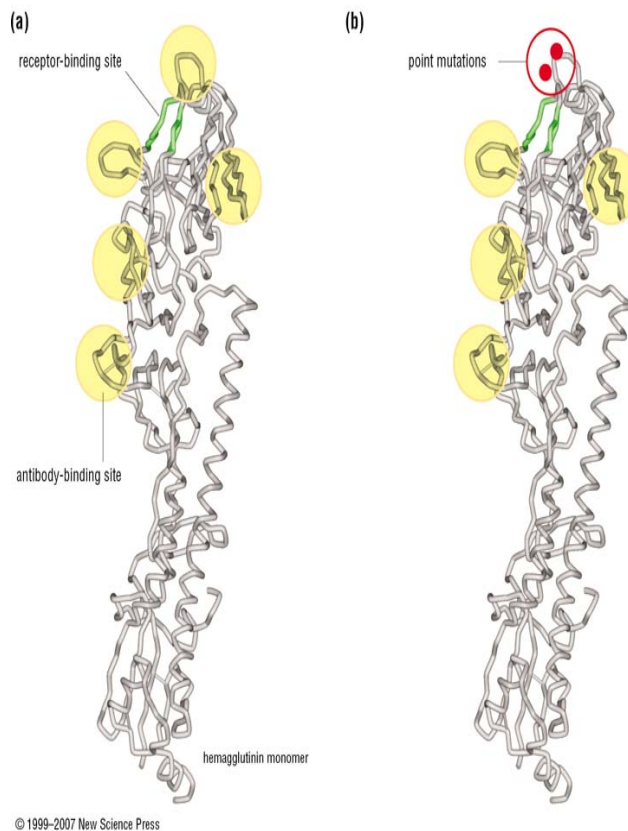


Εικόνα 4. ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

1.2 ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ

Τα υδρόβια μεταναστευτικά πτηνά αποτελούν την φυσική δεξαμενή όλων των υποτύπων του ιού Α της γρίπης. Τα περισσότερα πτηνά δεν εμφανίζουν οποιασδήποτε μορφής νόσο, αλλά αποβάλλουν τον ιό με τα κόπρανα τους. Σύμφωνα με φυλογενετικές αναλύσεις, οι ιοί που ενδημούν σε αυτά τα πτηνά και δεν προκαλούν νόσο έχουν εξαιρετικά χαμηλή εξελικτική συχνότητα, σε αντίθεση με τους αντίστοιχους ιούς των θηλαστικών ή των κατοικίδιων και παραγωγικών πτηνών. Πιστεύεται πως όλοι οι πρόγονοι της γρίπης που έχουν προκαλέσει ή πρόκειται να προκαλέσουν πανδημία στο μέλλον, βρίσκονται ήδη στα υδρόβια πτηνά. Το εύρος των ξενιστών των ιών της γρίπης, εκτός από υδρόβια μεταναστευτικά πτηνά, περιλαμβάνει: τα κατοικίδια και τα παραγωγικά πτηνά, τα θαλάσσια θηλαστικά, (φάλαινες, φώκιες) τον ίππο, τον χοίρο και τον άνθρωπο. Εξαιτίας της φύσης του γενώματος του ιού (τεμαχισμένο μονοκλωνικό RNA) οι γενετικές/αντιγονικές μεταβολές αποτελούν εξαιρετικά συχνό φαινόμενο.

Οι γλυκοπρωτεΐνες επιφανείας Η και Ν υπόκεινται σε συνεχείς μεταλλάξεις του γενετικού τους υλικού (RNA) με αποτέλεσμα την αναδιαμόρφωση των επιφανειακών αντιγόνων τους και τη δημιουργία νέων στελεχών (εικόνα 5). Αυτό ονομάζεται ελάσσων αντιγονική μεταβολή ή αντιγονική ολίσθηση (antigenic drift), είναι μια διαρκής διαδικασία που σχετίζεται με την εξέλιξη του ιού και αποτελεί τον τρόπο με τον οποίο ο ιός προσπερνά την ανοσία του οργανισμού. Έτσι, η λοίμωξη από ένα στέλεχος προσδίδει μόνο μερική ή καθόλου ανοσία έναντι σε κάθε νέο στέλεχος που προκύπτει. Με αυτό τον τρόπο ο ιός συνεχίζει να μολύνει και δημιουργεί ετήσιες επιδημίες.

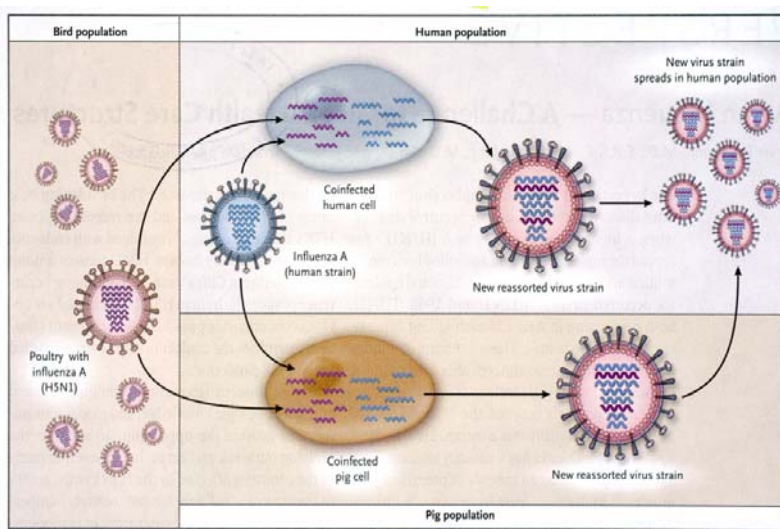


Εικόνα 5. ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ

Σε αντίθεση με την ελάχιστη αντιγονική μεταβολή (antigenic drift), η μείζων αντιγονική μεταβολή ή αντιγονική διαφυγή (antigenic shift) χαρακτηρίζεται από σημαντικότερες αλλαγές των αντιγόνων. Αυτές δημιουργούνται από την ανάμιξη και αναδιάταξη (reassortment) του γενετικού υλικού στελεχών του ιού που προέρχονται από διαφορετικά είδη και οδηγούν στην δημιουργία ενός νέου στελέχους.

Ένα ή περισσότερα από τα 8 τμήματα RNA του στελέχους αυτού προέρχονται από τα ένα αρχικό στέλεχος και τα υπόλοιπα από το άλλο. Η κατανομή του γενετικού υλικού του ιού της γρίπης σε 8 τμήματα που το καθένα περιέχει τις πληροφορίες για μια ή δύο πρωτεΐνες, ευνοεί την ανάμιξη και ανταλλαγή των τμημάτων αυτών (reassortment), μεταξύ δύο διαφορετικών στελεχών όταν μολύνουν ταυτόχρονα το ίδιο κύτταρο (εικόνα 6). Εάν το στέλεχος που προκύπτει μπορεί να προσβάλει τον άνθρωπο και να μεταδίδεται

αποτελεσματικά από τον έναν στον άλλο δημιουργούνται οι προϋποθέσεις για να εκδηλωθεί μια νέα πανδημία. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι πανδημία γρίπης μπορεί να προκύψει και με ένα δεύτερο μηχανισμό, όταν ένα στέλεχος που συνήθως προσβάλλει τα πτηνά αποκτήσει την ικανότητα να προσβάλει τον άνθρωπο μετά από συσσώρευση διαδοχικών μεταλλάξεων. Ο Herfst και συν. τροποποίησαν γενετικά το στέλεχος A/H5N1 και μόλυναν με αυτό κουνάβια. Αυτό το τροποποιημένο στέλεχος με το πέρασμα του στα κουνάβια απέκτησε την ιδιότητα να μεταδίδεται αερογενώς μεταξύ αυτών. Όλα τα στελέχη με αυτή την νέα ιδιότητα παρουσίαζαν αντικατάσταση τεσσάρων αμινοξέων της αιμοσυγκολλητίνης και αντικατάσταση ενός αμινοξέως της πρωτεΐνης PB2 που κωδικοποιεί την RNA πολυμεράση. Με αυτό το τρόπο το στέλεχος H5N1 μπορεί να αποκτήσει την ικανότητα να μεταδίδεται αερογενώς στα θηλαστικά χωρίς ανάμιξη και ανταλλαγή γενετικού υλικού σε ενδιάμεσο ξενιστή¹.



Εικόνα 6. ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΝΕΟΥ ΣΤΕΛΕΧΟΥΣ ΙΟΥ ΓΡΙΠΗΣ

Διαπιστώθηκε ότι τα οικόσιτα πτηνά (όρνιθες και γαλοπούλες) προσβάλλονται από ιούς γρίπης που έχουν το δυναμικό να προσβάλουν και τον άνθρωπο. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι μερικά οικόσιτα πτηνά δρουν ως αφανείς πολλαπλασιαστές στελεχών γρίπης με δυναμικό να προκαλέσουν πανδημία χωρίς να εκδηλώνουν συμπτώματα. Παράδειγμα είναι οι πάπιες οι οποίες φέρουν ιούς γρίπης με αιμοσυγκολλητίνη H5 χωρίς οι ίδιες να νοσούν². Αρκετά πρόσφατα παραδείγματα έχουν δείξει ότι ο άνθρωπος μπορεί να προσβληθεί από στελέχη

ιών γρίπης των πτηνών και επομένως ο ρόλος του ανθρώπου ως ξενιστή ο οποίος μπορεί να υποστηρίξει την ανταλλαγή γενετικού υλικού μεταξύ διαφόρων στελεχών γρίπης δεν πρέπει να υποτιμάται.

Το συμπέρασμα από τα προηγούμενα είναι ότι η δημιουργία στελεχών γρίπης ικανών να προκαλέσουν πανδημία είναι μια διαδικασία που απαιτεί αρκετό χρόνο και περνά από πολλά διαδοχικά στάδια. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να έχει προηγηθεί ανταλλαγή γενετικού υλικού μεταξύ διαφόρων υποτύπων ή στελεχών του ιού που κυκλοφορούν σε διάφορα ζωικά είδη ταυτόχρονα.

Η δημιουργία νέων στελεχών καθιστά κάθε οργανισμό ευάλωτο στην λοίμωξη ανεξάρτητα από προηγούμενη έκθεση του στον ίδιο ιό καθώς και τον ετήσιο εμβολιασμό για την γρίπη απαραίτητο.

1.3 Η ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

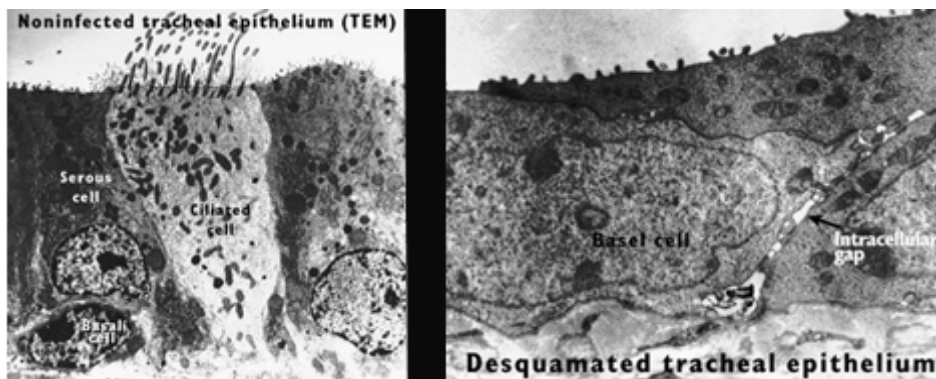
Ο ιός της γρίπης μεταδίδεται αποτελεσματικά από άνθρωπο σε άνθρωπο μέσω μεγάλων σταγονιδίων. Είναι όμως πιθανό ότι μεταδίδεται και αερογενώς με μικρά σταγονίδια, καθώς επίσης και με την άμεση επαφή με μολυσμένες από τον ιό επιφάνειες. Η μετάδοση είναι ιδιαίτερα ευνοούμενη σε κλειστό περιβάλλον, όπως σχολεία, παιδικούς σταθμούς και άλλα μέρη συγχρωτισμού. Για τον λόγο αυτό τα παιδιά σχολικής ηλικίας είναι η πηγή της νόσου και το κλειδί για την είσοδο του ιού στην οικογένεια και στην κοινότητα ευρύτερα.

Ο ιός πολλαπλασιάζεται σε 4 - 6 ώρες στα επιθηλιακά κύτταρα των βλεννογόνων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Μετά από μια μικρή περίοδο επώασης, 1 - 4 ημέρες, μπορεί να εκδηλωθεί νόσος.

Ο ιός της γρίπης εισβάλλει στα κύτταρα μέσω των αιμοσυγκολλητινών που δημιουργούν δεσμούς με στους υδρογονάνθρακες των γλυκοπρωτεϊνών των επιθηλιακών κυττάρων του αναπνευστικού συστήματος. Εισχωρεί στο κύτταρο με ενδοκύτωση. Η μείωση του pH στο ενδόσωμα (ενδοκυτταρική κύστη) προκαλεί αλλαγή στη δομή της αιμοσυγκολλητίνης δίνοντας σε αυτή την ικανότητα συγχώνευσης της μεμβράνης του ιού με την μεμβράνη της κύστης.



Αυτή η διαδικασία εκθέτει το περιεχόμενο του ιού στο κυτταρόπλασμα. Το RNA του ιού εισχωρεί στον πυρήνα των κυττάρων και έτσι ξεκινά η παραγωγή νέων ιών. Αυτοί με την σειρά τους επιστρέφουν στο κυτταρόπλασμα όπου κάποιοι χρησιμεύουν ως mRNA για να μεταφραστούν σε πρωτεΐνες νέων ιών. Οι νέοι ιοί βγαίνουν έξω από το κύτταρο με την βοήθεια της νευραμινιδάσης και προσβάλλουν νέα κύτταρα.



Εικόνα 7. ΕΠΙΘΗΛΙΟ ΤΡΑΧΕΙΑΣ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

1.4 ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ

Η λοίμωξη από τους ιούς της γρίπης αποτελεί σημαντικό αίτιο νοσηρότητας ποικίλης βαρύτητας στον άνθρωπο. Μέχρι το τέλος του προηγούμενου αιώνα θεωρούσαμε ότι η λοίμωξη αφορούσε κυρίως ηλικιωμένους ασθενείς και άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου (ασθενείς με καρδιοαναπνευστικά προβλήματα και χρόνιες παθήσεις). Νεότερες μελέτες πληροφορούν ότι η νόσος δεν αφορά μόνο ενήλικες αλλά όλες τις ηλικιακές ομάδες, με παρουσία υψηλών ποσοστών νοσηρότητας και στην παιδική ηλικία.

Σε μια τυπική περίοδο γρίπης, η δραστηριότητα της νόσου μπορεί να κυμανθεί από σχεδόν μηδενική έως και άνω των 10 καταγεγραμμένων περιστατικών λοίμωξης από τον ιό, ανά 10.000 άτομα την εβδομάδα³. Ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας εκτιμά ότι η ετήσια επιδημία γρίπης αφορά τρία έως πέντε εκατομμύρια περιπτώσεις σοβαρής νόσου και 250.000 – 500.000 θανάτους σε παγκόσμιο επίπεδο. Η διακύμανση αυτή προκύπτει από διαφορετικές παραμέτρους που επηρεάζουν κάθε χρόνο τη νοσηρότητα και τη θνητότητα όπως είναι η γενετική υποδομή του ιού και η ευαισθησία του πληθυσμού στα συγκεκριμένα στελέχη^{4,5}. Επιπλέον, οι καιρικές συνθήκες και κυρίως η υγρασία και η θερμοκρασία μπορούν να επηρεάσουν την επιβίωση και τη μετάδοση του ιού.

Τυπικά, η επίπτωση της ετήσιας έξαρσης της γρίπης είναι μεγαλύτερη στα παιδιά με ένα μέσο ορό 20-30% του παιδιατρικού πληθυσμού να προσβάλετε από τη νόσο. Ακόμη μεγαλύτερη επίπτωση της τάξεως του 50% αναφέρεται σε επιλεγμένους πληθυσμούς, κατ' αλλά υγιών παιδιών, όπως αυτών που

παρακολουθούν παιδικό σταθμό ή σχολείο⁶. Τα παιδιά συναντούν τον ιό της γρίπης πριν φτάσουν σε σχολική ηλικία. Τα νεαρότερα αποβάλλουν μεγαλύτερες ποσότητες του ιού και για μεγαλύτερο διάστημα από ότι τα μεγαλύτερα παιδιά και οι ενήλικες. Οι ενήλικες μεταδίδουν γενικότερα τη νόσο μία μέρα πριν αρχίσουν τα συμπτώματα έως και πέντε μέρες μετά τη διακοπή τους. Τα μικρής ηλικίας παιδιά συχνά αποβάλλουν τον ιό για μακρότερο χρονικό διάστημα. Τα παιδιά μπορούν να είναι μεταδοτικά ακόμη και για δέκα μέρες, ενώ τα μικρότερης ηλικίας αποβάλλουν τον ιό ακόμη και έξι μέρες πριν από την έναρξη οποιουδήποτε συμπτώματος. Τέλος, τα ανοσοκατασταλμένα άτομα αποβάλλουν τον ιό για εβδομάδες ή ακόμη και μήνες. Μελέτες οροθετικότητας έδειξαν ότι το ποσοστό των παιδιών με ανιχνεύσιμα αντισώματα κατά του ιού της γρίπης αυξάνεται σταδιακά μέχρι την ηλικία των έξι ετών. Σε αυτήν την ηλικία σχεδόν όλα τα παιδιά έχουν προσβληθεί από τουλάχιστον έναν ιό γρίπης⁷. Γενικότερα, ο ιός της γρίπης Β συναντάται αργότερα στη ζωή από ότι ο ιός της γρίπης Α⁸.

Η επίπτωση σοβαρής νόσου είναι σχετικά περιορισμένη στα παιδιά όπως αυτό αντικατοπτρίζεται από τη χαμηλή θνητότητα καθώς και από τον περιορισμένο αριθμό παιδιών που εισάγονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Συνολικά η θνησιμότητα στα παιδιά, που οφείλεται σε λοίμωξη από τους ιούς της γρίπης, υπολογίζεται σε <1 ανά 100.000 παιδιά το χρόνο. Στη κατανόηση αυτής της πληροφορίας είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι θάνατοι είναι συχνά αναπάντεχοι και οι περισσότεροι από αυτούς αφορούν προηγουμένως υγιή παιδιά⁹. Σε μερικές περιπτώσεις οι θάνατοι αποδόθηκαν σε δευτερογενή βακτηριακή λοίμωξη από *Staphylococcus aureus*. Ειδικά, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των λοιμώξεων από methicillin resistant *S. aureus* (MRSA), κατά τις τέσσερις τελευταίες περιόδους γρίπης¹⁰. Ο λόγος αυτής της αύξησης δεν είναι γνωστός και μπορεί να οφείλεται σε αύξηση του αποικισμού του γενικού πληθυσμού με το συγκεκριμένο στέλεχος¹¹. Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος από τον ιό της γρίπης είναι λιγότερο συχνή αλλά τα συμπτώματα που προκαλούνται μπορεί να είναι πολύ σοβαρά. Κατά τη διάρκεια της γρίπης εκδηλώνονται συχνά στα μικρά παιδιά πυρετικοί σπασμοί. Η γρίπη όμως μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλίτιδα, μυελίτιδα, σύνδρομο Reye, οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα και οξεία νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια.

Οι οξείες αναπνευστικές λοιμώξεις είναι το κυριότερο αίτιο αύξησης της συχνότητας νοσηλείας καθώς και των επισκέψεων σε εξωτερικά ιατρεία που

παρατηρείται στον παιδικό πληθυσμό κατά τους χειμερινούς μήνες. Στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για ιογενείς λοιμώξεις και η γρίπη καταλαμβάνει μεγάλο μερίδιο αυτής της νοσηρότητας. Επίσης, τα παιδιά έχουν σημαντικό ρόλο στην εξάπλωση της λοίμωξης αφού λειτουργούν ως πολλαπλασιαστές της νόσου στην οικογένεια και στην κοινότητα.

Κατά την διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών είχε διαπιστωθεί ότι παιδιά τα οποία ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά νοσηλείας από γρίπη. Ήδη όμως από την δεκαετία του '80, οι Mulloly, Barker και Glezen, αναφέρουν αυξημένη συχνότητα νοσηλείας και για τα υγιή παιδιά μικρής ηλικίας (κάτω των 5 ετών) κατά τη διάρκεια των χειμερινών μηνών κυκλοφορίας των ιών της γρίπης. Σε αντίθεση με εκείνη την περίπτωση όπου το χρόνιο νόσημα είναι η αιτία που οδηγεί σε επιπλοκές από την λοίμωξη με τον ιό της γρίπης, δεν ήταν σίγουρο ότι το νεαρό της ηλικίας από μόνο του ήταν παράγοντας που μπορούσε να συμβάλει στην αύξηση των επιπλοκών από τον ιό της γρίπης. Νεότερες μελέτες απέδειξαν ότι ακόμη και αν ληφθούν υπ' όψιν και άλλοι ιοί που κυκλοφορούν τους χειμερινούς μήνες, οι επιπλοκές από τη γρίπη είναι περισσότερες έτσι ώστε να αυξάνεται η αναγκαιότητα νοσηλείας ακόμη και για τα παιδιά που δεν πάσχουν από χρόνια νόσο, καρδιοαναπνευστικά προβλήματα, μεταβολικά νοσήματα, νεφρική ανεπάρκεια, νευρολογικά και αιματολογικά νοσήματα, δεν είναι ανοσοκατασταλμένα, και δεν κάνουν συστηματική χρήση κορτιζόνης ή άλλων φαρμάκων⁹.

Τα ποσοστά νοσηλείας λόγω γρίπης είναι σημαντικά μεγαλύτερα για τα βρέφη και τα μικρότερα παιδιά σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα την εποχή επιδημικής έξαρσης της γρίπης (πίνακας 1) και είναι συγκρίσιμα με τα ποσοστά ατόμων που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου και ενήλικες >65 ετών.

Πίνακας 1. Ποσοστά νοσηλείας λόγω γρίπης στα παιδιά

TABLE 4. EXCESS RATES OF HOSPITALIZATION FOR ACUTE RESPIRATORY DISEASE ATTRIBUTABLE TO INFLUENZAVIRUS AMONG CHILDREN WITHOUT HIGH-RISK CONDITIONS DURING PERIODS IN WHICH INFLUENZAVIRUS PREDOMINATED.*

STUDY SITE AND AGE GROUP	RATE IN PERIOD WHEN INFLUENZAVIRUS PREDOMINATED	RATE IN SUMMER BASE-LINE PERIOD	EXCESS RATE ATTRIBUTABLE TO INFLUENZAVIRUS (95% CI)†	P VALUE	RATE IN PERI-SEASONAL BASE-LINE PERIOD	RATE ATTRIBUTABLE TO INFLUENZAVIRUS (95% CI)‡	P VALUE
	rate/100,000 person-months				rate/100,000 person-months		
Northern California Kaiser							
0-1 yr	231	81	151 (113 to 188)	<0.001	120	112 (73 to 150)	<0.001
2-4 yr	53	27	26 (9 to 42)	<0.002	38	15 (-2 to 33)	<0.081
5-17 yr	19	19	0 (-5 to 5)	0.951	14	5 (1 to 10)	<0.026
Group Health Cooperative							
0-1 yr	193	66	127 (82 to 171)	<0.001	107	86 (39 to 132)	<0.001
2-4 yr	21	16	5 (-9 to 20)	0.468	24	-3 (-19 to 13)	0.727
5-17 yr	17	12	5 (-3 to 10)	0.066	10	7 (1 to 12)	<0.012

Σε μια μελέτη που διεξήχθη στις Η.Π.Α. η Roehling και άλλοι, έδειξαν ότι 9 ανά 10.000 παιδιά < 5 ετών με λοίμωξη από τον ιό της γρίπης χρειάστηκε να νοσηλευθούν ανά έτος κατά τη διάρκεια των ετών της μελέτης¹². Τα μεγαλύτερα ποσοστά νοσηλείας αφορούν τα παιδιά ηλικίας μικρότερης του ενός έτους και μάλιστα τα κάτω των 6 μηνών (πίνακας 2). Περιγράφονται από 10 έως περισσότερες από 100 περιπτώσεις νοσηλείας ανά 10.000 παιδιά, ποσοστό που εξαρτάται από τη βαρύτητα της ετήσιας επιδημικής έξαρσης της γρίπης και τη γεωγραφική περιοχή. Όπως προκύπτει επομένως, τα ποσοστά νοσηλείας μεταξύ παιδιών προσχολικής ηλικίας και ιδιαίτερα των βρεφών συγκρίνονται με τα αντίστοιχα που καταγράφονται σε ηλικιωμένα άτομα. Με την ηλικιακή ωρίμανση η αναγκαιότητα νοσηλείας μειώνεται προοδευτικά¹³⁻¹⁶. Τα ποσοστά νοσηλείας φαίνονται να είναι υψηλότερα στην Κίνα σε σύγκριση με τη Β. Αμερική και την Ευρώπη¹⁷. Παρ' όλη την πτωτική τάση σε αυτά τα ποσοστά με την αύξηση της ηλικίας, η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης αποτελεί την πιο σημαντική αιτία εισαγωγής σε νοσοκομείο λόγω οξείας αναπνευστικής λοίμωξης μεταξύ παιδιών σχολικής ηλικίας¹⁸.

Πίνακας 2. Ποσοστά νοσηλείας λόγω γρίπης ανά 1000 παιδιά, σύμφωνα με την ηλικία και το έτος επιτήρησης.

Table 3. Rate of Hospitalizations Attributable to Influenza per 1000 Children, According to Age Group and Study Year.*

Age Group	2000–2001	2001–2002	2002–2003	2003–2004	2000–2004
0–5 mo of age					
Weighted count	20	37	20	103	180
Rate (95% CI)	2.4 (1.0–3.9)	4.3 (2.2–6.6)	2.3 (0.9–3.8)	7.2 (5.3–9.2)	4.5 (3.4–5.5)
6–23 mo of age					
Weighted count	16	22	10	66	114
Rate (95% CI)	0.6 (0.2–1.2)	0.9 (0.4–1.3)	0.4 (0.1–0.7)	1.5 (1.0–2.1)	0.9 (0.7–1.2)
24–59 mo of age					
Weighted count	11	17	2	50	80
Rate (95% CI)	0.2 (0.1–0.4)	0.3 (0.1–0.6)	0.04 (0.00–0.13)	0.6 (0.3–0.9)	0.3 (0.2–0.5)
0–59 mo of age					
Weighted count	47	76	32	219	374
Rate (95% CI)	0.6 (0.3–0.8)	0.9 (0.6–1.2)	0.4 (0.2–0.6)	1.5 (1.2–1.9)	0.9 (0.8–1.1)

Μια συλλογική απεικόνιση της κατάστασης φαίνεται στο παρακάτω πίνακα 3. Για τα παιδιά ηλικίας 0–4 ετών ο κίνδυνος να νοσηλευτούν κατά την ετήσια επιδημία γρίπης είναι 50/10.000 παιδιά για εκείνα που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου και μειώνεται στα 10/10000 για τα υγιή παιδιά. Πιο ειδικά τα βρέφη 0–1 έτους έχουν ποσοστά κινδύνου συγκρίσιμα με εκείνα ενηλίκων ≥ 65 ετών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Σχέση λοίμωξης από ιό γρίπης και εισαγωγής στο νοσοκομείο κατά ηλικιακή ομάδα και παρουσία ή όχι παραγόντων κινδύνου.

ΜΕΛΕΤΕΣ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	ΗΛΙΚΙΑΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ	ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ/ 100.000 ΑΤΟΜΑ ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ/ 100.000 ΑΤΟΜΑ ΠΟΥ ΔΕΝ ΑΝΗΚΟΥΝ ΣΕ ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
1973-1993	Τενεσί	0-11 μηνών	1.900	469-1.038
1973-1993		1-2 ετών	800	186
		3-4 ετών	320	86
		5-14 ετών	92	41
1992-1997	Δύο οργανισμοί υγείας	0-23 μηνών	-	144-187
		2-4 ετών	-	0-25
		5-17 ετών	-	8-12
1968-1969	Οργανισμοί υγείας	5-44	56-110	23-25
1970-1971		45-46	392-635	13-23
1972-1973		≥ 65	399-518	-
1969-1995	Στοιχεία εθνικού νοσοκομείου	< 65	-	20-42
		≥ 65	-	125-228

Τα δεδομένα που παρατίθενται είναι αποτέλεσμα μελετών των τελευταίων 30 περίπου ετών. Μια τέτοια προσέγγιση είναι απαραίτητη γιατί η βαρύτητα της ετήσιας εποχιακής έξαρσης της γρίπης μπορεί να διαφέρει σημαντικά από χρόνο σε χρόνο. Η διακύμανση αυτή εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η αναλογία των τύπων και υποτύπων των στελεχών της γρίπης που κυκλοφορούν, η λοιμογόνος ικανότητα των κυκλοφορόντων στελεχών καθώς και τα επίπεδα αντισωμάτων του πληθυσμού έναντι των στελεχών αυτών. Οι πραγματικές συνέπειες της γρίπης ίσως να έχουν υποεκτιμηθεί διότι ο ιός δεν είναι ο μοναδικός που κυκλοφορεί κατά τους χειμερινούς μήνες. Η ταυτόχρονη κυκλοφορία και άλλων ιών, κυρίως του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού, του ιού της παραινφλουέντζας, των ρινοϊών και άλλων ιών, είναι ένα σοβαρό εμπόδιο στην πραγματική εκτίμηση του φορτίου της γρίπης. Χαρακτηριστικό είναι ότι η μέση διάρκεια της εποχής της γρίπης είναι 63 ημέρες (με διακύμανση από 0-119 ημέρες) ενώ η μέση διάρκεια αιχμής της εποχής του αναπνευστικού

συγκυτιακού ιού (RSV) είναι 68 ημέρες (με διακύμανση από 6-125 ημέρες). Η περίοδος αιχμής του RSV συμπίπτει με εκείνη της γρίπης για περίπου 27 ημέρες κάθε χρόνο (με διακύμανση από 0-83 ημέρες)⁽⁷⁾. Ένα άλλο εμπόδιο είναι η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου ανίχνευσης του ιού της γρίπης. Πολλές φορές για την ανίχνευση του ιού χρησιμοποιούνται δοκιμασίες ταχείας ανίχνευσης αντιγόνου οι οποίες εμφανίζουν μικρότερη ευαισθησία από ότι η μέθοδος της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR), ή οι καλλιέργειες ιών. Η αναζήτηση του ιού στο ρινικό επίχρισμα είναι λιγότερο αξιόπιστη από ότι στο ρινοφαρυγγικό επίχρισμα. επίσης, ο ιός μπορεί να μην είναι πια ανιχνεύσιμος ούτε στο ρινοφαρυγγικό επίχρισμα του ασθενούς εάν έχουν μεσολαβήσει αρκετές ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων και ο ασθενής παρουσιάζεται με κάποια από τις επιπλοκές της γρίπης.

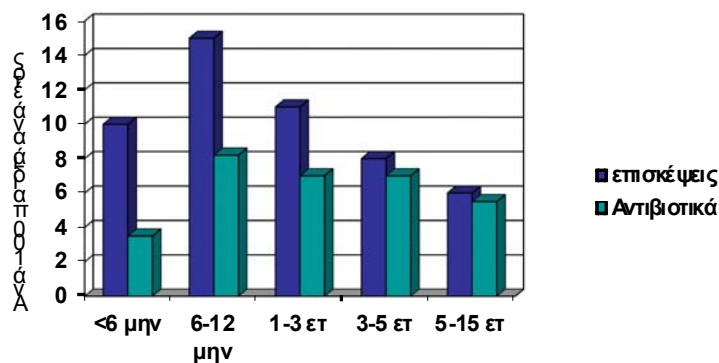
Ο μεγαλύτερος όγκος ασθενών με λοίμωξη από τους ιούς της γρίπης αφορά αυτούς που προσέρχονται και εξετάζονται στα εξωτερικά παιδιατρικά ιατρεία. Ο αριθμός των επισκέψεων στα ΕΙ είναι μεγαλύτερος στα παιδιά κατά την περίοδο της εποχιακής έξαρσης της γρίπης, με τα υψηλότερα ποσοστά να φορούν παιδιά ηλικίας κάτω του ενός έτους. Σε αυτή την ηλικιακή ομάδα το ποσοστό μπορεί να αγγίξει τα 10/100 αυτών που προσέρχονται στα ΕΙ^{19,20}. Υπολογίζεται αύξηση της τάξεως 35% των επισκέψεων στα εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων για τα παιδιά μικρότερα των 3 ετών και περίπου 10-30% αύξηση των συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών κατά τους χειμερινούς μήνες για τα παιδιά ηλικίας έως 5 ετών²¹. Τα παιδιά έχουν σημαντικό ρόλο στην εξάπλωση της λοίμωξης αφού λειτουργούν ως φορείς μετάδοσης της γρίπης στην οικογένεια και στην κοινότητα.



Εικόνα 8. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΣΤΗΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

Τα περισσότερα παιδιά που αντιμετωπίζονται ως εξωτερικοί ασθενείς δεν νοσούν βαριά, αλλά συνεισφέρουν σημαντικά στην συνολική νοσηρότητα και στις συνέπειες της γρίπης στην κοινότητα. Όπως περιγράφηκε, η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης προκαλεί αύξηση του αριθμού των επισκέψεων στο νοσοκομείο ή στα παιδιατρικά ιατρεία, αύξηση των εισαγωγών λόγω οξείας αναπνευστικής λοίμωξης και αλόγιστη χρήση αντιμικροβιακών. Επιπρόσθετα, η γρίπη επηρεάζει τη συμμετοχή των παιδιών στις καθημερινές τους δραστηριότητες προκαλώντας απουσίες από το σχολείο ή τον παιδικό σταθμό που παρακολουθούν. Αυτό φυσικά έχει άμεσο αντίκτυπο στην απώλεια ωρών εργασίας για τους γονείς αυτών των παιδιών. Η επίδραση ολοκληρώνεται με τη διασπορά της νόσου στην οικογένεια, την κοινότητα και κατ' επέκταση στις ομάδες υψηλού κινδύνου¹⁹.

Νο επισκέψεων στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου και χρήση αντιβιοτικών λόγω γρίπης, 1974-93



Neuzil et al., N Engl J Med 2000

8-15 επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία/100
παιδιά <5 ετών

11

1.5 ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

Η πρόληψη της γρίπης βασίζεται στον εμβολιασμό εδώ πολλές δεκαετίες. Η ανοσοποίηση προτείνεται σε παγκόσμιο επίπεδο και αφορά ολοένα και περισσότερες ηλικιακές ομάδες καθώς και άτομα με χρόνια νοσήματα.

Σε ολόκληρη την Ευρώπη από τις δεκαετίες 1980/1990 υπήρχαν σαφείς οδηγίες για τον αντιγριπτικό εμβολιασμό. Αυτές οι οδηγίες είναι περίπου ίδιες για τις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες και αφορούν ενήλικες άνω των 65 ετών και ομάδες ατόμων υψηλού κινδύνου. Στην Ουγγαρία, Γερμανία και Ολλανδία, το ηλικιακό όριο είναι τα 60 έτη. Από το 2007 στην Φιλανδία συνιστάται ο εμβολιασμός όλων των παιδιών ηλικίας 6- 35 μηνών. Στην Αυστρία ο εμβολιασμός συνιστάται για όλες τις ηλικίες. Όλες οι ευρωπαϊκές χώρες είχαν θέσει ως στόχο την εμβολιαστική κάλυψη της τάξεως 75% για τις ομάδες υψηλού κινδύνου έως το 2010²⁰.

Πολλές χώρες συμπεριλαμβανομένων της Αργεντινής, Καναδά, Φιλανδίας, Μεξικό, Σιγκαπούρης και των Η.Π.Α. , επέκτειναν τις οδηγίες για εμβολιασμό και των ηλικιακά μικρότερων ομάδων του πληθυσμού χωρίς παράγοντες κινδύνου. Αφετηρία για τις νέες οδηγίες ήταν η απόδειξη ότι η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης προκαλούσε έμμεσες συνέπειες στη κοινότητα όπως σημαντική απουσία των παιδιών από το σχολείο και των γονιών τους από την εργασία τους, χρήση αντιβιοτικών, αυξημένο αριθμό ιατρικών επισκέψεων και άλλα). Περαιτέρω μελέτες πρότειναν ότι ο εμβολιασμός των παιδιών θα είχε την δυνατότητα να μειώσει τις συνέπειες της γρίπης στο οικογενειακό τους περιβάλλον και κατ' επέκταση σε όλη την κοινότητα, προστατεύοντας έτσι και τα άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου με την ανάπτυξη ανοσίας αγέλης²¹.

Το 1999, το νέο δίκτυο επαγρύπνησης εμβολιασμού (NVSN) το οποίο χρηματοδοτείται από τα το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) των Η.Π.Α., δημιούργησε προγράμματα επαγρύπνησης, με στόχο την ανίχνευση εκείνου του πληθυσμού που νοσεί από εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης, έτσι ώστε να θεσπιστούν συγκεκριμένες οδηγίες που αφορούν τον εμβολιασμό. Πριν το 2002, αντιγριπτικός εμβολιασμός συστηνόταν μόνον για τα παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των έξι μηνών τα οποία ανήκαν σε ομάδες υψηλού κινδύνου καθώς και στους οικείους τους. Νέες οδηγίες εκδόθηκαν το 2004 από το ίδιο κέντρο και αφορούσαν εφαρμογή του εμβολιασμού και σε

υγιή παιδιά ηλικίας 6 έως 23 μηνών. Το 2006 η σύσταση επεκτείνεται και αφορά την ηλικιακή ομάδα 6 έως 59 μηνών για να φθάσουμε στις ημέρες μας να συμπεριλάβει παιδιά και εφήβους μέχρι την ηλικία των 18 ετών.

1.5.α Αποτελεσματικότητα

Ως ανοσογονικότητα ορίζεται η ικανότητα ενός εμβολίου να προκαλεί την παραγωγή προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων. Ως κλινική αποτελεσματικότητα (effectiveness) ορίζεται η ικανότητα πρόληψης της κλινικά διαγνωσμένης νόσου στην κοινότητα και διαφέρει από την αποτελεσματικότητα που βασίζεται στην εργαστηριακή επιβεβαίωση της διάγνωσης σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (efficacy). Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός εμβολίου είναι σημαντική για την ίδια την χρησιμότητα του εμβολίου αλλά και για την εισαγωγή του στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού μιας χώρας.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου της γρίπης εξαρτάται εν μέρει από την ηλικία και τον βαθμό ανοσο-επάρκειας του εμβολιαζόμενου ατόμου, το βαθμό ομοιότητας των ιών που περιέχονται στο εμβόλιο και των κυκλοφορούντων στελεχών καθώς και από τον τρόπο εκτίμησης του αποτελέσματος. Οι μελέτες που αφορούν το εμβόλιο της γρίπης έχουν αξιολογήσει διάφορες παραμέτρους, οι οποίες περιλαμβάνουν την πρόληψη της οξείας αναπνευστικής λοίμωξης που μοιάζει με γρίπη (influenza-like illness, ILI) , την πρόληψη της εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης, την μείωση της πιθανότητας εισαγωγής στο νοσοκομείο ή ακόμη και την θνησιμότητα που οφείλεται σε πνευμονία ή νόσο που μοιάζει με γρίπη. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου που βασίζεται σε ειδικότερα κριτήρια είναι πιο αξιόπιστη. Έτσι, ως πιο αξιόπιστος τρόπος αξιολόγησης του εμβολίου παραμένουν οι τυχαιοποιημένες μελέτες που μετρούν την εργαστηριακά επιβεβαιωμένη νόσο.

Η προστασία μετά από τον εμβολιασμό περιλαμβάνει την παρουσία αντισωμάτων έναντι της αιμοσυγκολλητίνης και εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων μετά από εμβολιασμό συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο νόσου από στελέχη που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο ή στελέχη που παρουσιάζουν αντιγονική ομοιότητα με τα στελέχη του εμβολίου. Η πλειονότητα των παιδιών και των ενηλίκων αναπτύσσει υψηλό τίτλο αντισωμάτων μετά από

εμβολιασμό με το εμβόλιο της γρίπης. Παρόλο που η ανοσολογική επάρκεια του κάθε ατόμου παίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική απάντηση στον εμβολιασμό η ικανότητα επίτευξης υψηλότερου ή χαμηλότερου τίτλου αντισωμάτων δεν είναι ακόμη καλά κατανοητή.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν 2 μεγάλες συστηματικές μελέτες –μετα – αναλύσεις για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού σε υγιή παιδιά^{22,23}. Και στις δύο, η συνολική εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού ήταν ουσιαστικά σύμφωνη όσο αφορά τόσο την κλινικά (28%-38%) όσο και την εργαστηριακά (65%-80%) επιβεβαιωμένη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης. Οι συγγραφείς όμως έδωσαν διαφορετικές ερμηνείες στα αποτελέσματα τους. Ο Jefferson και άλλοι, εστίασαν στην διαφορά της εργαστηριακής από την κλινική αποτελεσματικότητα του εμβολίου, συμπεραίνοντας ότι δεν υπάρχουν πειστικές αποδείξεις ότι ο εμβολιασμός κατά του ιού της γρίπης μειώνει ουσιαστικά τη θνητότητα, τον αριθμό εισαγωγών στο νοσοκομείο, τις σοβαρές επιπλοκές από την λοίμωξη, καθώς και τη μετάδοση της νόσου στην κοινότητα. Ο Negri και άλλοι υποστηρίζουν ότι ακόμη και ποσοστό 30% μείωσης των περιστατικών γρίπης στα παιδιά είναι σημαντικό για την δημόσια υγεία. Στις δύο αυτές απόψεις προστέθηκε μια μετα-ανάλυση που προσφέρει την δυνατότητα αξιολόγησης σε βάθος των προηγούμενων αποτελεσμάτων. Αξιολογήθηκαν 21 άρθρα δημοσιευμένα μεταξύ 1968-2003 και εκτιμήθηκαν συνολικά 32 μελέτες. Τα παιδιά που εμβολιάστηκαν παρουσίασαν σημαντικά λιγότερα κλινικά επιβεβαιωμένη γρίπη σε 14 από 19 μελέτες(74%) και η αποτελεσματικότητα του εμβολίου καθορίστηκε στο 36% για αυτό το αποτέλεσμα. Σε 14 από 18 μελέτες (78%) διαπιστώθηκε σημαντική προστασία από τον εμβολιασμό έναντι της εργαστηριακά επιβεβαιωμένης λοίμωξης από γρίπη (67%). Περιστατικά οξείας μέσης ωτίτιδας παρουσιάστηκαν λιγότερο συχνά στα εμβολιασμένα παιδιά αν και μόνο 4 μελέτες αναφέρουν σημαντική μείωση αυτών. Γενικότερα, η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού ήταν της τάξεως 51% για την οξεία μέση ωτίτιδα²⁴.

Συνολικά, εκτιμάται ότι η αποτελεσματικότητα του εμβολίου της γρίπης ήταν 36% για την πρόληψη των κλινικών περιπτώσεων γρίπης και 67% για την εργαστηριακά επιβεβαιωμένη νόσο. Η μικρότερη αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού στην πράξη σε σύγκριση με τα εργαστηριακά δεδομένα είναι γνωστή και από προηγούμενες μετα-αναλύσεις σε παιδιά και ενήλικες²⁵. Αυτό

αποδίδεται στο γεγονός ότι οι περιπτώσεις κλινικά διαγνωσμένης νόσου (γριπώδους συνδρομής, ILI) περιλαμβάνουν σημαντικό αριθμό περιπτώσεων που προκαλείται από άλλους ιούς και όχι από τον ιό της γρίπης και οι οποίες ασφαλώς δεν είναι δυνατό να προληφθούν με το εμβόλιο της γρίπης. Για το λόγο αυτό, η κλινική αποτελεσματικότητα (effectiveness) βρίσκεται χαμηλότερη της πραγματικής που προσδιορίζεται με βάση την εργαστηριακή επιβεβαίωση της διάγνωσης σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (efficacy). Με βάση αυτά τα αποτελέσματα ο εμβολιασμός είναι η μόνη επιλογή για την πρόληψη της γρίπης στα υγιή παιδιά.

1.5.β Ασφάλεια

Το τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο της γρίπης χρησιμοποιείται αρκετές δεκαετίες για την πρόληψη από τη γρίπη. Ο σημερινός τύπος εμβολίου είναι διαθέσιμος από το 1981, αναπροσαρμοσμένος σύμφωνα με τις ετήσιες αντιγονικές μεταβολές ώστε να περιλαμβάνει τα τρία κυρίαρχα κυκλοφορούντα στελέχη του ιού της γρίπης. Με βάση την αυξημένη νοσηρότητα λόγω λοίμωξης από τον ιό της γρίπης, τα ηλικιακά όρια για τον εμβολιασμό επεκτείνονται. Έτσι εμβολιάζονται κάθε χρόνο ολοένα και περισσότερα άτομα. Η ασφάλεια του αντιγριπικού εμβολίου συμβάλλει καθοριστικά στην αύξηση της εμβολιαστικής κάλυψης. Μια μεγάλη αναδρομική μελέτη που αφορά την ασφάλεια του εμβολίου έγινε υπό την επίβλεψη του κέντρου ελέγχου και πρόληψης νοσημάτων των Η.Π.Α. (CDC), όπου χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 8 κέντρα αναφοράς. Η μελέτη περιελάμβανε όλα τα παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 23 μηνών που έλαβαν το τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο της γρίπης από το 1991-2003. Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν ότι το εμβόλιο έχει πολύ καλό προφίλ ασφαλείας. Παρατηρήθηκε μικρή συσχέτιση με επεισόδια γαστρίτιδας ή δωδεκαδακτυλίτιδας τα οποία όμως θα μπορούσαν να αποδοθούν και σε άλλα αίτια όπως ο συγχρωτισμός των παιδιών στις αίθουσες αναμονής των παιδιατρικών ιατρείων. Δεν βρέθηκε συσχέτιση με επεισόδια πυρετικών σπασμών, η ακόμη και περιπτώσεις συνδρόμου Guillain Barré. Καμία άλλη από τις επιπλοκές που εξετάστηκαν δεν φάνηκε να έχει σοβαρή συσχέτιση με τον εμβολιασμό²⁶.

Μία ακόμη αναδρομική μελέτη συνέλεξε στοιχεία από 5 κέντρα αναφοράς κατά τη διάρκεια 6 εποχιακών εξάρσεων γρίπης από το 1993 έως το 1999. Περιέλαβε 128.679 παιδιά έως 18 ετών που έλαβαν 221.484 δόσεις εμβολίου. Συνολικά και αυτή η μελέτη απέδειξε ότι δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετά τον εμβολιασμό²⁷.

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετά τον εμβολιασμό με εμβόλιο γρίπης

Table 1. Significant Medically Attended Events (MAEs) in 14-Day Risk Interval After Receiving an Influenza Vaccination From Outpatient, Inpatient, or Emergency Department Settings*

MAE (Mean No. of MAEs in the Risk Period†) <i>P</i> ≤.05	Odds Ratio (95% Confidence Interval)			
	Sample Group 1		Sample Group 2	
	Control Period 1	Control Period 2	Control Period 1	Control Period 2
Outpatient				
Diabetes mellitus, uncomplicated (177)	1.25 (1.00-1.55)	1.08 (0.88-1.34)	1.41 (1.12-1.78)	1.04 (0.84-1.29)
Sinusitis (592)	0.77 (0.70-0.86)	0.78 (0.70-0.87)	0.80 (0.72-0.89)	0.88 (0.79-0.98)
URI (1822)	0.80 (0.75-0.85)	0.81 (0.76-0.86)	0.81 (0.76-0.86)	0.84 (0.79-0.89)
Asthma (1917)	0.72 (0.68-0.76)	0.87 (0.82-0.93)	0.75 (0.71-0.79)	0.92 (0.87-0.98)
Otitis media (1098)	0.79 (0.73-0.86)	0.82 (0.76-0.89)	0.76 (0.70-0.82)	0.82 (0.76-0.89)
Chronic rhinitis (94)	0.65 (0.50-0.85)	0.65 (0.50-0.85)	0.71 (0.55-0.92)	0.65 (0.51-0.84)
Bronchitis (314)	0.75 (0.65-0.87)	0.81 (0.70-0.94)	0.79 (0.68-0.91)	0.94 (0.81-1.10)
Pneumonia (126)	0.66 (0.53-0.83)	0.75 (0.59-0.94)	0.64 (0.51-0.80)	0.87 (0.68-1.11)
Allergic rhinitis (484)	0.77 (0.68-0.87)	0.85 (0.75-0.97)	0.88 (0.78-0.99)	1.11 (0.98-1.26)
Dyspnea/respiratory abnormalities (189)	0.61 (0.51-0.73)	0.90 (0.74-1.10)	0.69 (0.58-0.84)	0.81 (0.67-0.98)
Dermatitis (185)	0.91 (0.75-1.11)	0.81 (0.67-0.99)	0.82 (0.67-0.99)	0.94 (0.77-1.15)
Inpatient				
Diabetes mellitus with ketoacidosis (9)	0.38 (0.17-0.81)	0.57 (0.24-1.36)	0.45 (0.22-0.96)	0.90 (0.37-2.22)
Asthma (162)	0.70 (0.58-0.86)	0.87 (0.70-1.07)	0.69 (0.56-0.84)	1.00 (0.80-1.25)
Emergency department				
Asthma (127)	0.62 (0.50-0.78)	1.01 (0.79-1.29)	0.77 (0.61-0.97)	1.10 (0.86-1.42)
.05<P≤.20; mOR ≥2.5				
Outpatient				
Renal and ureteral NOS‡ (6)	1.00 (0.35-2.85)	3.50 (0.73-16.85)	1.00 (0.29-3.45)	5.00 (0.58-42.79)

Abbreviations: mOR, matched odds ratio; NOS, not otherwise specified; URI, upper respiratory tract infection.

*The MAEs, among children between 6 months and 17 years old, before medical record review confirmation of diagnosis.

†Risk period is defined as days 1 through 14 after vaccination with trivalent inactivated influenza vaccine; control period 1, days 15 through 28 before vaccination with inactivated influenza vaccine; control period 2, days 15 through 28 after vaccination with inactivated influenza vaccine.

‡When reanalyzed with the whole cohort (sample groups 1 and 2 combined), mOR = 4.00 (1.13-14.17).

Η εκτεταμένη χρήση των αδρανοποιημένων εμβολίων κατά της γρίπης, εδώ και αρκετές δεκαετίες έχει επιβεβαιώσει τη γενική ασφάλεια των εμβολίων αυτών. Όπως κάθε ενέσιμο εμβόλιο, μπορεί να προκαλέσει τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, αλλά αυτές είναι συνήθως ήπιες και μικρής διάρκειας. Μια πληθυσμιακή μελέτη που συμπεριέλαβε 251.600 παιδιά τα οποία έλαβαν συνολικά 438.000 εμβόλια κατά της γρίπης δεν αποκάλυψε στοιχεία ανησυχίας για την ασφάλεια του εμβολίου²⁸. Παρά το γεγονός ότι το σύνδρομο Guillain-Barré συχνά αναφέρεται ως μια σπάνια επιπλοκή του εμβολιασμού κατά της γρίπης, μια πρόσφατη μελέτη επιτήρησης, που συμπεριέλαβε 14 εκατομμύρια εμβόλια

για την εποχική γρίπη δεν έδειξε σημαντικά αυξημένα ποσοστό του συνδρόμου μετά από εμβολιασμό²⁹. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι το TIV μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια, ακόμη και σε παιδιά με άσθμα ή αλλεργία στο αυγό³⁰.

Το φθινόπωρο του 2010 αναφέρθηκαν στη Φινλανδία και τη Σουηδία αύξηση των περιστατικών ναρκοληψίας που συνδέθηκαν με την χρήση του AS03 ως ανοσοενισχυτικού στο μονοδύναμο εμβόλιο κατά του πανδημικού στελέχους γρίπης H1N1 (2009) σε παιδιά 4-19 ετών³¹. Πολλά θέματα που σχετίζονται με αυτή την παρατήρηση παραμένουν ανεξήγητα, όπως η προφανής απουσία μέχρι σήμερα παρόμοιων αναφορών και σε άλλες περιοχές, όπου το εν λόγω εμβόλιο χρησιμοποιήθηκε ευρέως. Αν και οι πιθανοί υποκείμενοι ανοσολογικοί μηχανισμοί διερευνώνται, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια δεν έχει παρατηρηθεί με τα συνήθη εμβόλια κατά της εποχιακής γρίπης τα οποία δεν περιέχουν ανοσοενισχυτικό.

1.5.γ Τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο γρίπης (TIV)

Αν και οι συνέπειες της γρίπης είναι μεγαλύτερες μεταξύ των μικρότερων παιδιών, σύγχρονες αμφιβολίες για την αποτελεσματικότητα του τριδύναμου αδρανοποιημένου εμβολίου (TIV) κατά της γρίπης, σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών, υπονομεύουν κάθε ενθουσιασμό προσφοράς του εμβολίου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Η πιο πρόσφατη ανασκόπηση από την βιβλιοθήκη Cochrane καταλήγει ότι στα παιδιά κάτω των 2 ετών η αποτελεσματικότητα του αδρανοποιημένου εμβολίου έναντι της γρίπης είναι παρόμοια με το εικονικό φάρμακο³². Αυτό το αποτέλεσμα βασίστηκε σε πολύ περιορισμένες αποδείξεις. Στην μόνη διαθέσιμη τυχαιοποιημένη μελέτη που αφορά το αδρανοποιημένο εμβόλιο, αναφέρεται σημαντική αποτελεσματικότητα του εμβολίου της τάξεως 66% για παιδιά ηλικίας 6-12 μηνών κατά την εποχή φυσιολογικής δραστηριότητας της γρίπης, ενώ δεν αποδείχθηκε αποτελεσματικότητα κατά την επόμενη περίοδο, όταν υπήρξε εξαιρετικά χαμηλή δραστηριότητα της γρίπης στην κοινότητα³³. Πρόσφατα, δύο μελέτες έχουν αξιολογήσει ειδικά την αποτελεσματικότητα του TIV σε παιδιά ≤ 2 ετών. Σε μια μελέτη παρατήρησης στη Φινλανδία, η αποτελεσματικότητα του TIV στα παιδιά από 9 μηνών έως <2 ετών ήταν 66% έναντι οποιουδήποτε στελέχους γρίπης (συμπεριλαμβανομένων των

στελεχών γρίπης Β που δεν περιλαμβάνονται στο εμβόλιο) και 79% για τα στελέχη γρίπης Α που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο³⁴. Σε άλλη μελέτη στις ΗΠΑ, η αποτελεσματικότητα του TIV εμβολίου εκτιμήθηκε 58% σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 2 ετών³⁵. Σε όλες τις μελέτες αποδεικνύεται η αποτελεσματικότητα σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Ένας από τους κύριους συγχυτικούς παράγοντες για την εκτίμηση της πραγματικής αποτελεσματικότητας των εμβολίων κατά της γρίπης είναι ότι πολλές κλινικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει ως αποτέλεσμα προς εκτίμηση, τη γριπώδη συνδρομή ή την κλινική διάγνωση της γρίπης χωρίς εργαστηριακή επιβεβαίωση. Ακόμη και κατά την διάρκεια επιδημικής έξαρσης της γρίπης, τα περισσότερα περιστατικά γριπώδους συνδρομής οφείλονται σε ιούς διαφορετικούς από την γρίπη, το οποίο κάνει την ακριβή διάγνωση της γρίπης με βάση μόνο κλινικά κριτήρια σχεδόν αδύνατη στα παιδιά^{36,37}. Η χρήση της κλινικής διάγνωσης της γρίπης έναντι της εργαστηριακής επιβεβαίωσης ως τελικού σημείου αξιολόγησης των μελετών για την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού είναι σαν να προσπαθεί να κρίνει κανείς την αποτελεσματικότητα ενός εμβολίου μηνιγγιτιδόκοκκου από την προφανή επίδραση του σε όλες τις περιπτώσεις διεισδυτικής νόσου. Ακόμη και σε μελέτες όπου η διάγνωση της λοίμωξης έχει επιβεβαιωθεί εργαστηριακά, σημαντικές μεταβλητές δυσχεραίνουν την εκτίμηση της πραγματικής αποτελεσματικότητας του εμβολίου. Σε αυτές περιλαμβάνονται η ηλικία των παιδιών, ο σχεδιασμός της μελέτης, η διάρκεια της παρακολούθησης, οι δόσεις του εμβολίου, η ομοιότητα των κυκλοφορούντων στελεχών με τα στελέχη του εμβολίου και ο σχετικός επιπολασμός των στελεχών γρίπης (Α ή Β) που κυκλοφορούν κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης⁴⁰.

Σύμφωνα με πρόσφατη ανασκόπηση μελετών, όπου η διάγνωση της γρίπης έγινε με εργαστηριακά κριτήρια, η αποτελεσματικότητα του αδρανοποιημένου εμβολίου κυμαίνεται από μηδέν έως 86% σε παιδιά ≤ 5 ετών, με μέσο όρο αποτελεσματικότητας 60% σε όλες τις μελέτες⁴⁰. Ωστόσο, προσεκτικότερη αξιολόγηση των επιμέρους μελετών, δείχνει ότι η αντιγονική συγγένεια των κυκλοφορούντων στελεχών και των στελεχών που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο είναι σημαντική για την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνονται από νεότερη μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε τις Ηνωμένες Πολιτείες το 2010-11 όπου τα κυκλοφορούντα στελέχη γρίπης παρουσίαζαν μεγάλη συγγένεια με τα στελέχη των εμβολίων. Σε αυτήν την περίπτωση η

αποτελεσματικότητα του εμβολίου ήταν 60-66% για κάθε στέλεχος στα παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 8 ετών. Επιπλέον, αποδείχτηκε ότι ο εμβολιασμός μείωσε τα περιστατικά οξείας μέσης ωτίτιδας ως επιπλοκής της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης.

Παρ' όλα αυτά, οι εκτιμήσεις αποτελεσματικότητας της τάξης του 60-80% εξακολουθούν να είναι σημαντικά χαμηλότερες από το 100% που κάποιος θα ήλπιζε, καταδεικνύοντας την ανάγκη για πιο αποτελεσματικά εμβόλια. Η συνεχής αντιγονική μεταβολή των ιών της γρίπης αποτελεί τεράστια πρόκληση για την ετήσια επιλογή των ιικών στελεχών που θα συμπεριληφθούν στο εμβόλιο κατά την επόμενη περίοδο, και πολλές φορές η πρόβλεψη δεν αποδεικνύεται ακριβής. Οι νέες στρατηγικές για την ανάπτυξη βελτιωμένων εμβολίων περιλαμβάνουν την χρήση διαφόρων ανοσοενισχυτικών παραγόντων για τη βελτίωση της ανοσογονικότητας. Η προσθήκη MF59 ως ανοσοενισχυτικού στο TIV παρέχει αυξημένη ανοσογονικότητα και κλινική αποτελεσματικότητα σε παιδιά⁴¹, αν και αυτή η σύνθεση δεν είναι σήμερα αποδεκτή για παιδιατρική χρήση. Μια άλλη πιθανή στρατηγική για την αύξηση της αποτελεσματικότητας του TIV θα μπορούσε να είναι η αύξηση της δόσης του εμβολίου για τα μικρότερα παιδιά, που έχουν φτωχότερη ανοσολογική απόκριση σε αυτό από ό, τι τα μεγαλύτερα παιδιά⁴². Σε μια πρόσφατη μελέτη, η χρήση των 0,5 κ. εκ. TIV (η ίδια δόση που δίνεται σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες) σε παιδιά ηλικίας 6-23 μηνών αύξησε σημαντικά την αντισωματική τους απάντηση χωρίς καμία αύξηση της αντιδραστικότητας, σε σύγκριση με την δόση 0,25 ml που προτείνεται γι' αυτή την ηλικία⁴³. Μερικά κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι μια τέτοια αύξηση της δόσης του TIV θα μπορούσε να οδηγήσει σε υψηλότερη κλινική αποτελεσματικότητα μεταξύ των μικρών παιδιών⁴⁴.

1.5.δ Τριδύναμο εμβόλιο γρίπης, με ζώντες εξασθενημένους ιούς, (LAIV)

Σήμερα, ένα τριδύναμο εμβόλιο, με ζώντες εξασθενημένους ιούς, (LAIV) το οποίο χορηγείται ενδορρινικά, έχει λάβει έγκριση χρήσης σε υγιή άτομα ηλικίας 2-49 ετών σε ορισμένες χώρες όπως οι Η.Π.Α., η Κορέα, το Ισραήλ, το Χονγκ Κόνγκ και το Μακάο. Στον Καναδά επίσης χορηγείται σε άτομα 2-59 ετών, ενώ στην Ευρώπη έχει εγκριθεί η χορήγηση του εμβολίου αυτού σε παιδιά και εφήβους 2 -

17 ετών. Το εμβόλιο δημιουργήθηκε από το Πανεπιστήμιο του Michigan (USA), με cold adaption από ένα στέλεχος γρίπης τύπου A (A/Ann Arbor/6/60 H2N2) και ένα στέλεχος γρίπης B (B/Ann Arbor/1/66) με διαδοχικά περάσματα σε ολοένα και χαμηλότερες θερμοκρασίες⁴⁵. Κατά την διάρκεια αυτής της διαδικασίας τα στελέχη αυτά απέκτησαν πολλαπλές γονιδιακές μεταλλάξεις ώστε να είναι εξασθενημένα και ευαίσθητα στις υψηλότερες θερμοκρασίες του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Η σύσταση του εμβολίου ανανεώνεται κάθε χρόνο ώστε να περιέχει στελέχη A/H3N2, A/H1N1 και ένα στέλεχος γρίπης B, που φέρουν αιμοσυγκολλητίνη και νευραμινιδάση ανάλογες των κυκλοφορούντων στελεχών. Το σκεύασμα του εμβολίου με ζώντα εξασθενημένα στελέχη που συντηρείται στην κατάψυξη (frozen formulation) έλαβε άδεια το 2003 στις Η.Π.Α., ενώ ένα δεύτερο σκεύασμα που συντηρείται στους 2°C – 8°C έλαβε άδεια κυκλοφορίας το 2007 και εισήχθη στην ευρωπαϊκή αγορά το φθινόπωρο του 2012. Και οι δύο μορφές παρουσιάζουν παρόμοια ανοσογονικότητα και ασφάλεια⁴⁶. Περιέχουν $10^{6.5}$ - $10^{7.5}$ μονάδες από καθένα από τα τρία στελέχη του ιού ανά δόση, χωρίς συντηρητικά ή ανοσοενισχυτικά.

Το εμβόλιο κατά της γρίπης με ζώντες εξασθενημένους ιούς χρησιμοποιήθηκε εκτεταμένα στις Η.Π.Α. για τον εμβολιασμό παιδιών, εργαζομένων στον χώρο της υγείας και στρατιωτικού προσωπικού. Από το 2003 έως και σήμερα έχουν χορηγηθεί περισσότερες από 39 εκατομμύρια δόσεις του εμβολίου αυτού. Μια συγκεντρωτική ανάλυση έξι τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών όπου το ενδορρινικό εμβόλιο (LAIV) χρησιμοποιήθηκε σε παιδιά 6-71 μηνών έδειξε συνολική αποτελεσματικότητα της τάξεως του 77% για τα στελέχη που περιλαμβάνονται σε αυτό και 72% σε σχέση με οποιαδήποτε στελέχος ιού της γρίπης⁴⁷. Σε μια μεγάλη συγκριτική μελέτη των LAIV και TIV σε παιδιά 6-59 μηνών, το LAIV έδειξε 55% υψηλότερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με το TIV, αυξημένη αποτελεσματικότητα που παρατηρείται τόσο για τα αντιγονικά όμοια όσο και ανόμοια στελέχη του ιού⁴⁸. Ωστόσο, το εμβόλιο έχει έγκριση προς το παρόν μόνο για υγιή παιδιά ≥ 2 ετών και αυτό αποτελεί σημαντικό περιορισμό στην ικανότητα του LAIV να επηρεάσει τη νοσηρότητα της γρίπης στα μικρά παιδιά.

Σε τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες όπου συγκρίθηκε το LAIV με το τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο (TIV) σε παιδιά και εφήβους 6 μηνών έως 17 ετών, παρατηρήθηκαν 35%-53% λιγότερες περιπτώσεις εργαστηριακά επιβε-

βαιωμένης νόσου για τα παιδιά που έλαβαν το LAIV⁴⁹. Επιπρόσθετα, το εμβόλιο με ζώντες εξασθενημένους ιούς αποδείχθηκε αποτελεσματικό και ενάντια σε στελέχη γρίπης που δεν περιλαμβάνονταν σε αυτό⁵⁰. Η ενδορρινική χορήγηση διευκολύνει τον μαζικό εμβολιασμό και σε άλλα μέρη εκτός δομών υγείας όπως είναι τα σχολεία⁵¹.

Η ασφάλεια του εμβολίου LAIV, έχει μελετηθεί σε περισσότερες από 140.000 περιπτώσεις, σε 72 ολοκληρωμένες μελέτες σε διάφορες χώρες. Δεδομένου ότι αυτό το εμβόλιο περιέχει ζώντες εξασθενημένους ιούς, δεν εκπλήσσει το γεγονός ότι τα παιδιά που λαμβάνουν το LAIV παρουσιάζουν ελαφρώς αυξημένα ποσοστά καταρροής ή ρινικής συμφόρησης, πονοκέφαλο ή κόπωση σε σύγκριση με εκείνα που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο ή TIV ιδιαίτερα μετά την πρώτη δόση του εμβολίου. Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη, η συχνότητα εμφάνισης συριγμού μετά την πρώτη δόση του LAIV ήταν ελαφρώς αυξημένη σε παιδιά <2 ετών, και μια post hoc ανάλυση έδειξε ότι τα εμβολιασμένα με LAIV παιδιά ηλικίας 6-11 μηνών εισήχθησαν στο νοσοκομείο για οποιαδήποτε αιτία συχνότερα από εκείνα που είχαν λάβει TIV. Παρά το γεγονός ότι ο απόλυτος κίνδυνος συριγμού και εισαγωγής στο νοσοκομείο ήταν σχετικά μικρός, τα ως άνω ευρήματα συνέβαλαν ουσιαστικά στο σημερινό περιορισμό της χρήση του LAIV μόνο σε παιδιά ≥ 2 ετών. Η ασφάλεια του LAIV είναι συγκρίσιμη με αυτήν του εμβολίου με αδρανοποιημένους ιούς καθώς και με την χορήγηση εικονικού εμβολίου (placebo). Πιθανόν να υπάρχουν μικρές διαφοροποιήσεις στο προφίλ ασφαλείας λόγω της ετήσιας ανανέωσης των στελεχών όμως αυτές παραμένουν μη σημαντικές⁵².

Συμπερασματικά, τα παραπάνω τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την ανεκτικότητα του εμβολίου που περιλαμβάνει ζώντα εξασθενημένα γρίπης στελέχη Ann Arbor.

1.5.ε TIV vs LAIV

Η σχετική προστασία που προκύπτει μετά από εμβολιασμό με το αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά του ιού της γρίπης (TIV) και το εμβόλιο από ζώντες εξασθενημένους ιούς (LAIV) μελετήθηκε για φορά τα 2002-2003 στη Ευρώπη και το Ισραήλ. Οι Ashkenazi και συν⁵³ συνέκριναν 2 δόσεις των παραπάνω εμβολίων

σε μια πολυεθνική μελέτη που συμπεριέλαβε 2.187 παιδιά 6-71 μηνών που παρουσίαζαν περισσότερα από 2 επεισόδια λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος τον χρόνο. Παρατηρήθηκαν 53% λιγότερες εργαστηριακά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις γρίπης στα παιδιά που έλαβαν εμβόλιο με ζώντες εξασθενημένους ιούς συγκρινόμενα με εκείνα που έλαβαν το αδρανοποιημένο εμβόλιο (24/1050 vs 50/1035). Περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα ήταν συνάρτηση της ηλικίας. Επίσης, τα παιδιά που εμβολιάστηκαν με LAIV αναφέρουν 9% λιγότερες επισκέψεις σε υπηρεσίες υγείας και 16% λιγότερες ημέρες απουσίας από το σχολείο ή τον παιδικό σταθμό σε σύγκριση με την άλλη ομάδα. Επιπρόσθετα, εκτός από την χαμηλότερη συχνότητα λοίμωξης από τον ιό της γρίπης παρατηρήθηκε και μειωμένη βαρύτητα νόσου μεταξύ εμβολιασμένων με LAIV παιδιών που έτυχε να νοσήσουν. Συνολικά τα παιδιά που έλαβαν εμβόλιο με ζώντες εξασθενημένους ιούς δεν παρουσίασαν πυρετό μετά τον εμβολιασμό τόσο συχνά όσο εκείνα που έλαβαν το αδρανοποιημένο εμβόλιο (LAIV, 26% - TIV, 5% $P = 0,005$), έλειπαν 1,5 ημέρα λιγότερο από το σχολείο τους (LAIV, 1.5 – TIV, 3.1 ημέρες $P = 0,025$) και χρησιμοποιούσαν λιγότερα αντιβιοτικά (LAIV, 17% - TIV, 33%, $P = 0,14$).

Ταυτόχρονα, οι Fleming και συν⁵⁴ αξιολόγησαν μία δόση εμβολίου LAIV ή TIV, σε μελέτη που περιλάμβανε 2.229 παιδιά ηλικίας 6-17 ετών στα οποία προηγουμένως είχε διαγνωστεί άσθμα. Όσοι εμβολιάστηκαν με το LAIV) παρουσίασαν 35% λιγότερες περιπτώσεις λοίμωξης από γρίπη (46/1109 vs 70/1102). Η αποτελεσματικότητα ήταν ίδια και στις δύο ηλικιακές ομάδες 6 -11 χρόνων και 12 -17 χρόνων.

Το 2004-2005 οι Belshe και συν⁵⁵ συνέκριναν τα δύο εμβόλια σε μία διπλή τυφλή μελέτη που περιελάμβανε 8352 παιδιά 6-59 μηνών. Αναφέρουν 45% λιγότερες περιπτώσεις λοίμωξης από τον ιό της γρίπης από στελέχη που περιλαμβάνονταν στο εμβόλιο μεταξύ των παιδιών που εμβολιάστηκαν με το LAIV (53/3916 vs 93/3936) και 58% αντίστοιχα για στελέχη που δεν συμπεριλαμβάνονταν στο εμβόλιο (102/3816 vs 254/3936). Η αποτελεσματικότητα ήταν ίδια για όλες τις ηλικιακές ομάδες. Παρόμοια με τις εκτιμήσεις των Ashkenazi και συν διαπιστώθηκε ότι η νόσος ήταν ηπιότερη για τα παιδιά που είχαν εμβολιαστεί με LAIV σε σύγκριση με εκείνα που έλαβαν TIV.

Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες που μελετήθηκαν τόσο το LAIV όσο το TIV είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης.

Φαίνεται ωστόσο ότι το εμβόλιο που περιλαμβάνει ζώντες εξασθενημένους ιούς παρέχει μεγαλύτερη προστασία όσον αφορά την εργαστηριακά επιβεβαιωμένη νόσο σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών. Αυτό υποστηρίζεται επιπλέον και από μελέτες που αξιολογούν τα εμβόλια σε σύγκριση με εικονικό εμβόλιο. Μία μετα-ανάλυση 6 μελετών που συνέκρινε εικονικό εμβόλιο με το LAIV, τεκμηριώνει τη αποτελεσματικότητα του εμβολίου. Όταν χρησιμοποιηθούν 2 δόσεις εμβολίου με στελέχη που ομοιάζουν στα κυκλοφορούντα, αυτό παρέχει προστασία σε ποσοστό 77% στα πλήρως ανεμβολίαστα παιδιά και 87% στα παιδιά που έχουν προηγουμένως λάβει μία δόση εμβολίου. Και τα δύο εμβόλια LAIV και TIV, προκαλούν πρωτογενή ανοσολογική απάντηση και ενίσχυση της προϋπάρχουσας αντιγριπικής ανοσίας. Ωστόσο, το εμβόλιο που περιέχει ζώντες εξασθενημένους ιούς φαίνεται να είναι περισσότερο αποτελεσματικό από το εμβόλιο με αδρανοποιημένους ιούς για την ενεργοποίηση της ανοσολογικής απάντησης, ενώ το δεύτερο συμπεριφέρεται καλύτερα στην ενίσχυση της προηγούμενης απάντησης. Δεδομένης της ετήσιας μεταβολής των κυκλοφορούντων στελεχών γρίπης και οι δύο τύποι ανοσολογικής απάντησης είναι απαραίτητοι σε όλες τις ηλικίες. Αυτός ο διαφορετικός τρόπος δράσης μπορεί να εξηγήσει την διαφορετική σχετική αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού στις διάφορες ηλικιακές ομάδες. Η αποτελεσματικότητα του TIV είναι μεγαλύτερη στους ενήλικες απ' ότι στα παιδιά διότι οι ενήλικες έχουν μεγαλύτερη προϋπάρχουσα πρωτογενή ανοσολογική διέγερση λόγω των περισσότερων φυσικών λοιμώξεων από τον ιό της γρίπης. Ενώ η αποτελεσματικότητα του LAIV μπορεί να είναι μικρότερη στους ενήλικες γιατί η προϋπάρχουσα αντιγριπική ανοσία πιθανών περιορίζει τον ενδορρινικό πολλαπλασιασμό των ιών⁵⁶.

1.5.στ. Τετραδύναμο εμβόλιο

Μόλις τον Ιανουάριο 2013 η επιτροπή τροφίμων και φαρμάκων της Αμερικής (FDA) ενέκρινε την κυκλοφορία ενός νέου τετραδύναμου εμβολίου γρίπης για ενήλικες και παιδιά άνω των 3 ετών.

Το Fluarix Quadrivalent είναι το πρώτο ενδομυϊκό εμβόλιο που προσφέρει προστασία έναντι τεσσάρων στελεχών γρίπης.

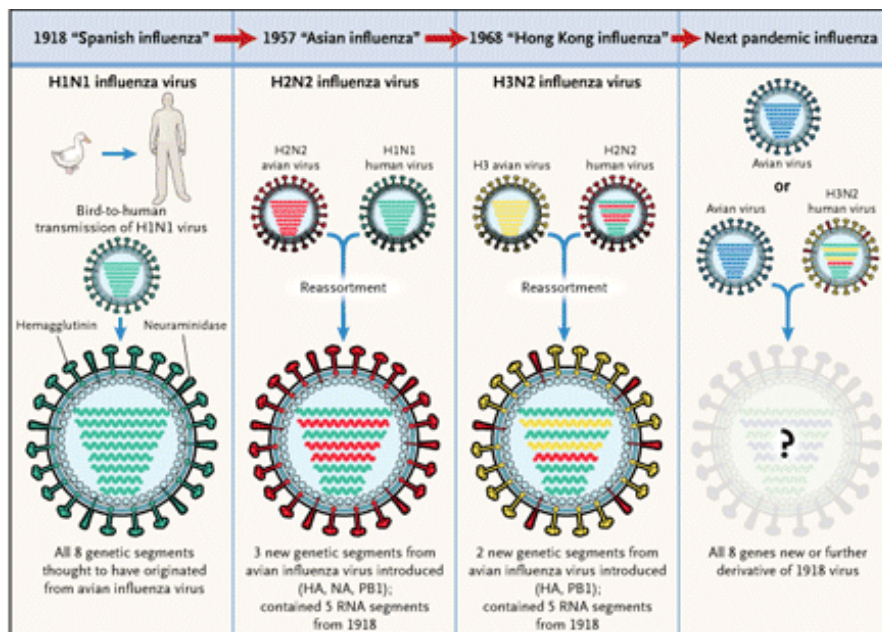
Από το 2000, δύο στελέχη γρίπης Β (Victoria, Yamagata) κυκλοφορούν σε διαφορετικό βαθμό κάθε χρονιά. Έτσι, τα τελευταία χρόνια υπήρξε σημαντικός βαθμός ανομοιότητας του στελέχους που περιλαμβάνονταν στο εμβόλιο κατά της εποχιακής γρίπης και τα κυκλοφορούντα στελέχη γρίπης Β, προκαλώντας αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Το νέο εμβόλιο εξακολουθεί να προστατεύει από τα στελέχη γρίπης Α αλλά παρέχει επιπλέον προστασία για ακόμη ένα στέλεχος γρίπης Β που δεν περιλαμβάνονταν πριν.

Το εμβόλιο θα είναι διαθέσιμο για την προσεχή επιδημία γρίπης 2013-14 και προς το παρόν είναι διαθέσιμο μόνον στις Η.Π.Α..

1.6 ΠΑΝΔΗΜΙΕΣ

Δύο στελέχη του ιού της γρίπης Α ενδημούν στον παγκόσμιο ανθρώπινο πληθυσμό (ένα στέλεχος H1N1 και ένα H3N2) και μαζί με ένα ιό τύπου Β περιλαμβάνονται στο ετήσιο αντιγριπτικό εμβόλιο. Κάθε χρόνο, παρατηρούνται επιδημίες εποχιακής γρίπης σε όλο τον πλανήτη με χαμηλή θνησιμότητα, κατά κύριο λόγο σε άτομα μεγάλης ηλικίας, μικρά βρέφη και ομάδες υψηλού κινδύνου. Οι ιοί που στο παρελθόν προκάλεσαν πανδημίες παρουσιάζουν εντελώς διαφορετική συμπεριφορά.

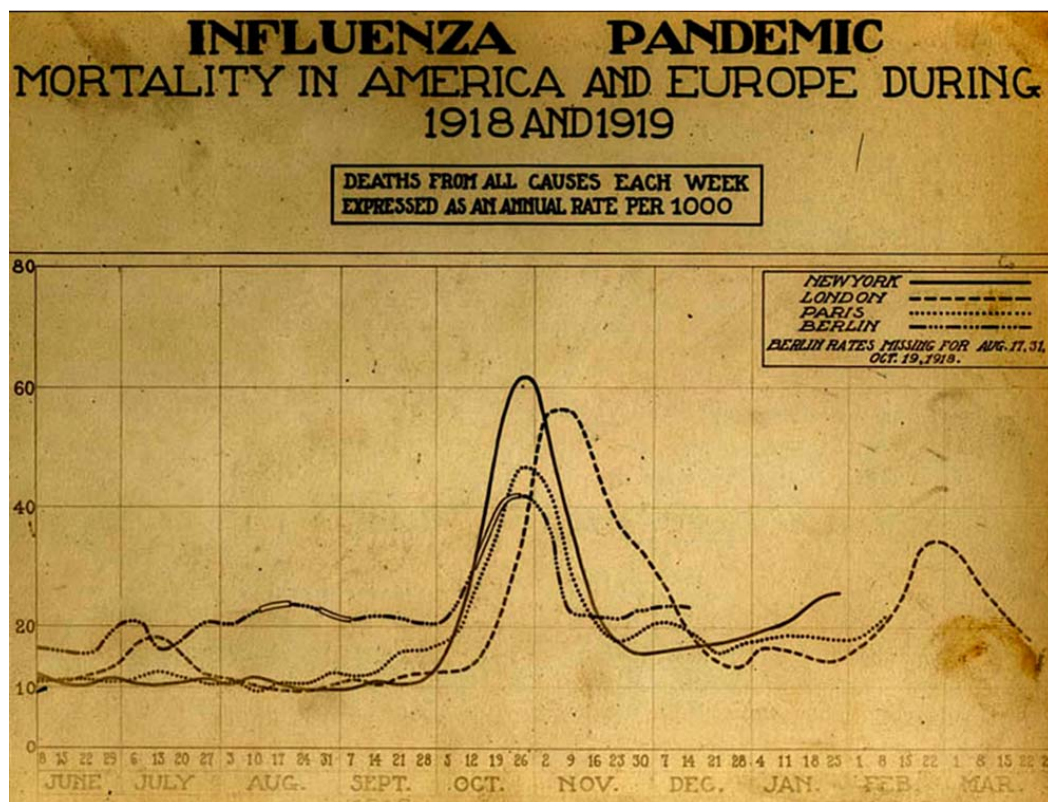
Πανδημία γρίπης προκύπτει όταν εμφανισθούν στελέχη ιών με διαφορετική αιμοσυγκολλητίνη (H) ή/και νευραμινιδάση (N) τα οποία μπορούν να προσβάλουν ανθρώπους και να μεταδίδονται από άτομο σε άτομο. Αυτό μπορεί να συμβεί α) με ανάμιξη του γενετικού υλικού (reassortment / αναδιάταξη) β) εάν στέλεχος που προσβάλει μόνο τα ζώα ή τα πτηνά μπορεί να μεταδοθεί και στον άνθρωπο. Αυτό είναι εφικτό με τη συσσώρευση διαδοχικών μεταλλάξεων που προσδίδουν τελικά στο συγκεκριμένο στέλεχος αυτήν την ικανότητα. Σύμφωνα με την πρώτη περίπτωση ένας ενδιάμεσος ξενιστής π.χ. χοίρος προσβάλλεται από κάποιο ανθρώπινο στέλεχος γρίπης και από κάποιο στέλεχος που προσβάλλει τα πτηνά. Στα κύτταρα αυτού του ενδιάμεσου ξενιστή μπορεί να επέλθει ανάμιξη και αναδιάταξη του γενετικού υλικού των δύο στελεχών και να προκύψει ένα νέο υβριδικό στέλεχος με εντελώς νέες πρωτεΐνες επιφανείας H και N. Εάν αυτό το υβριδικό στέλεχος μπορεί να μεταδοθεί από άνθρωπο σε άνθρωπο τότε βρισκόμαστε την αρχή μίας πανδημίας.



Εικόνα 9. ΑΝΑΜΙΞΗ ΚΑΙ ΑΝΑΔΙΑΤΑΞΗ (REASSORTMENT) ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ

Ο τύπος Α που παρουσιάζει τους υπότυπους αιμοσυγκολλητίνης H1, H2 , H3 και νευροαμινιδάσης N1, N2 έχει προκαλέσει τέσσερις πανδημίες γρίπης στο ανθρώπινο είδος από το 1900.

Η πανδημία του 1918-19 γνωστή και ως *«Ισπανική γρίπη»* υπήρξε η πιο καταστροφική της στην ανθρώπινη ιστορία. Υπολογίζεται ότι από την πανδημία αυτή πέθαναν 670.000 άνθρωποι στις ΗΠΑ ενώ υπολογίζεται ότι χάθηκαν 20 - 50 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο - περισσότεροι από αυτούς που χάθηκαν στον πρώτο παγκόσμιο πόλεμο - ενώ νόσησαν 200 εκατομμύρια έως 1 δις άνθρωποι. Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι μεγάλες αποκλίσεις τόσο στον αριθμό των ανθρώπων που απεβίωσαν, όσο και αυτών που νόσησαν, οφείλονται στα ανεπαρκή επιδημιολογικά δεδομένα που καταγράφηκαν κατά την «Ισπανική γρίπη» το 1918 -19. Λιγότερο καταστροφικές υπήρξαν οι επόμενες πανδημίες: η «Ασιατική γρίπη» το 1957 και η γρίπη του «Hong Kong» το 1968 με περίπου 2 και 1 εκατομμύριο θύματα αντίστοιχα.



Εικόνα 90. ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΕ ΑΜΕΡΙΚΗ ΚΑΙ ΕΥΡΩΠΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΝΔΗΜΙΑ 1918-19

Το στέλεχος H1N1 ήταν υπεύθυνο για την πανδημία του 1918-19 ή «Ισπανική γρίπη» όπως κοινά αποκαλείται. Πρωτοεμφανίστηκε στο Fort Riley,

στο Κάνσας των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής στις 11 Μαρτίου του 1918. Ονομάστηκε «Ισπανική γρίπη» γιατί το γεγονός έλαβε μεγάλη διάσταση στη Ισπανία, σε σχέση με τον υπόλοιπο κόσμο, η οποία δεν ήταν αναμιγμένη στο πρώτο παγκόσμιο πόλεμο εκείνη την εποχή. Όπως προαναφέρθηκε, υπήρξε ή πιο καταστροφική πανδημία στη ανθρώπινη ιστορία. Υπολογίζεται, ότι ίσως σκότωσε 25 εκατομμύρια ανθρώπους τις πρώτες 25 εβδομάδες από την έναρξη της σε αντίθεση με το AIDS για το οποίο υπολογίζεται ότι σκότωσε 25 εκατομμύρια ανθρώπους στα 25 χρόνια της παρουσίας του. Ενώ ο πρώτος παγκόσμιος πόλεμος δεν προκάλεσε την πανδημία σίγουρα βοήθησε στην εξάπλωση της. Ο συγχρωτισμός των ανθρώπων, κυρίως των στρατιωτών, και οι μαζικές μετακινήσεις των στρατευμάτων επιτάχυναν την εξάπλωση της γρίπης. Επίσης το αδύναμο από τις κακουχίες ανοσοποιητικό σύστημα των στρατιωτών διευκόλυνε την εξάπλωση της νόσου. Το στέλεχος της γρίπης που προκάλεσε την πανδημία ήταν ασυνήθιστο, είχε την ικανότητα να σκοτώνει νέους και υγιείς ανθρώπους, ενώ τυπικά ο ιός της γρίπης προκαλεί μεγάλη θνησιμότητα στα βρέφη (ηλικίας 0-2 ετών), στους ηλικιωμένους και στα άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Ένα άλλο παράξενο χαρακτηριστικό ήταν ότι αυτή η πανδημία ξεκίνησε άνοιξη (για το βόρειο ημισφαίριο) ενώ τυπικά η γρίπη παρουσιάζεται σχετικά πιο βαριά το χειμώνα. Άνθρωποι οι οποίοι δεν παρουσίαζαν κανένα σύμπτωμα, νοσούσαν ξαφνικά και σε λίγες ώρες δεν είχαν πια την δυνατότητα να περπατήσουν. Πολλοί πέθαιναν την επόμενη ημέρα. Τα συμπτώματα περιλάμβαναν κυάνωση προσώπου και αιμόπτυση λόγω σοβαρής πνευμονικής προσβολής. Στις ταχέως εξελισσόμενες περιπτώσεις ο θάνατος επερχόταν από πνευμονία που οφειλόταν σε άμεση προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος από τον ίδιο τον ιό της γρίπης. Οι βραδέως εξελισσόμενες περιπτώσεις χαρακτηρίζονταν από δευτερογενή βακτηριακή πνευμονία από μικροοργανισμούς όπως ο πνευμονιόκοκκος, ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος ή ο πυογόνος στρεπτόκοκκος. Σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν πιθανή και η συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος που εκφράζονταν με νευρολογικές διαταραχές.

Κάποιες κοινότητες έκλεισαν όλα τα καταστήματά τους ή ζητούσαν από τους πελάτες να αφήνουν την παραγγελία έξω από το κατάστημα. Υπήρχαν αναφορές ότι σε κάποιες πολιτείες δεν υπήρχαν επαγγελματίες υγείας διότι νοσούσαν όλοι καθώς και οι υπεύθυνοι για την ταφή των πτωμάτων. Το μόνο μέρος όπου δεν καταγράφηκαν κρούσματα γρίπης το 1918-19 ήταν το νησί

Majaro στην κοίτη του Αμαζονίου στην Βραζιλία. Στην Αμερικανική Samoa στον Ειρηνικό Ωκεανό και στην Γαλλική αποικία της Νέας Καληδονίας δεν σημειώθηκε κανένας θάνατος χάρη σε αποτελεσματικές καραντίνες.

Εκείνη η πανδημία ήταν η αφετηρία της αποκωδικοποίησης του γενετικού υλικού του ιού από τον Jeffrey Taubenberger και τους συνεργάτες του, μόλις τον Οκτώβριο του 2005. Οι ερευνητές αυτοί χρησιμοποίησαν πνευμονικό ιστό ενός στρατιώτη που πέθανε από γρίπη το 1918 καθώς και πνευμονικό ιστό από ένα άλλο θύμα της ίδιας πανδημίας το σώμα του οποίου διατηρήθηκε ανέπαφο στη μόνιμα παγωμένη Αλάσκα⁵⁷. Οι ερευνητές έδειξαν ότι και τα 8 γονίδια του ιού μοιάζουν περισσότερο με στελέχη γρίπης πτηνών παρά με στελέχη που προέρχονται από άλλα ζωικά είδη ή τον άνθρωπο. Το εύρημα αυτό δείχνει ότι κάποιο στέλεχος των πτηνών μπόρεσε να προσβάλει τους ανθρώπους και να προσαρμοστεί σ' αυτούς ώστε να μπορεί να μεταδίδεται αποτελεσματικά από άνθρωπο σε άνθρωπο⁵⁸.

Σημαντικότατο επίτευγμα της μοριακής βιολογίας απετέλεσε η πρόσφατη ανασύσταση του ιού της γρίπης του 1918 στο εργαστήριο και τώρα το στέλεχος βρίσκεται στη διάθεση των ερευνητών για περισσότερη ανάλυση⁵⁹. Η μέχρι σήμερα μελέτη σε κυτταροκαλλιέργειες καθώς και σε ζώα στο εργαστήριο έδειξε ότι το στέλεχος αυτό έχει τουλάχιστον δύο μοναδικές ιδιότητες. Η θανατηφόρος δράση του στα ποντίκια είναι τουλάχιστον 100 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με άλλους ιούς γρίπης. Κατά δεύτερο λόγο, ο ιός αυτός έχει την ικανότητα να ενεργοποιεί μόνος του την αιμοσυγκολλητίνη του μέσω της δράσης της νευραμινιδάσης.

Από τότε υπήρξαν ακόμη δύο σημαντικές πανδημίες. Το στέλεχος H2N2 προκάλεσε την Ασιατική γρίπη το 1957 και το στέλεχος H3N2 οποίο προήλθε από μείζονα αντιγονική μεταβολή (antigenic shift) του στελέχους H2N2, την γρίπη του Hong Kong το 1968. Και τα δύο παραπάνω στελέχη περιείχαν γονίδια από ιούς γρίπης των πτηνών. Χοίροι οι οποίοι μολύνθηκαν με ανθρώπινα στελέχη ιού γρίπης καθώς και στελέχη γρίπης πτηνών ήταν οι ξενιστές, οι οποίοι φιλοξένησαν τον νέο υπότυπο και αυτός σύντομα μπόρεσε να μεταδοθεί και στον άνθρωπο.

Η γρίπη του Hong Kong ήταν το πρώτο γνωστό ξέσπασμα του νέου στελέχους H3N2, πιθανόν όμως το στέλεχος με γνωστή H3 και άγνωστη N να υπήρχε κατά την διάρκεια του 19^{ου} αιώνα. Η πρώτη αναφορά γίνεται στις 13 Ιουλίου 1968, σε μία αστική περιοχή. Η αιχμή έφθασε μόλις σε δύο εβδομάδες και

η συνολική διάρκεια της πανδημίας ήταν 6 εβδομάδες. Τα συμπτώματα διαρκούσαν 5-6 ημέρες. Τον Ιούλιο του 1968 αναφέρθηκαν κρούσματα στην Σιγκαπούρη και το Βιετνάμ, το Σεπτέμβριο στην Ινδία, τις Φιλιππίνες, τη βόρεια Αυστραλία και η πανδημία άγγιξε την Ευρώπη. Μέχρι τις αρχές του 1969 η πανδημία εξαπλώθηκε στην Ιαπωνία, την Αφρική και την βόρεια Αμερική⁶⁰.

Τα διάφορα στελέχη που προκάλεσαν τις μεγαλύτερες πανδημίες παραθέτονται στην συνέχεια (πίνακας 5):

Πίνακας 5. Πανδημίες

ΠΑΝΔΗΜΙΕΣ

1918		H1N1	Ισπανική γρίπη
1957	A/Sigapore/57	H2N2	Ασιατική γρίπη
1968	A/Aichi/68	H3N2	Γρίπη του Hong Kong
2009		H1N1	

Τα στελέχη που κυκλοφορούν σήμερα είναι κυρίως τα H3N2 και H1N1 για τον τύπο A και ο τύπος B. Επιπρόσθετα σε αυτά τα στελέχη που κυκλοφορούν ανάμεσα στους ανθρώπους εμφανίζονται νέα στελέχη και προκαλούν εξάρσεις.

Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση του ανθρώπινου στελέχους H3N2 (A/Fujian) το οποίο προκάλεσε μία ασυνήθιστα σοβαρή επιδημία την περίοδο 2003-2004. Αυτό συνέβη χάρη σε κάποιο γεγονός που προκάλεσε reassortment στο προηγούμενο στέλεχος του ιού και την δημιουργία νέου στελέχους για το οποίο δεν υπήρχε αντιγονική μνήμη.

Ένα ακόμη στέλεχος με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά είναι το H5N1 (Avian influenza A) γνωστό για, την μεγάλη ταχύτητα εξάπλωσης του και την ικανότητα μετάδοσης του από τα πτηνά στον άνθρωπο. Μέχρι το 1997 όταν καταγράφηκαν τα πρώτα κρούσματα μετάδοσης γρίπης των πτηνών H5N1 σε ανθρώπους στο Hong Kong , η απευθείας μετάδοση ιών γρίπης από τα πτηνά στον άνθρωπο θεωρείτο σχεδόν αδύνατη ή τουλάχιστον, τα ελάχιστα επιβεβαιωμένα περιστατικά είχαν θεωρηθεί τυχαία. Είναι χαρακτηριστικό ότι από το 1957 έως και το 1997 δεν είχε ποτέ επιβεβαιωθεί θάνατος ανθρώπου από ιό γρίπης πτηνών. Ενώ από το

1997 έως σήμερα έχει επιβεβαιωθεί ο θάνατος τουλάχιστον 82 ανθρώπων από ιούς της γρίπης πτηνών (81 από τον τύπο H5N1 στην Άπω Ανατολή και σε ένα κτηνίατρο από H7N7 στην Ολλανδία).

Η μεγάλη επιζωοτία της γρίπης των πτηνών στην Νοτιοανατολική Ασία (Ταϊλάνδη, Βιετνάμ, Καμπότζη, Ινδονησία, κ. α) τα τελευταία χρόνια, αλλά κυρίως τα κρούσματα γρίπης των πτηνών σε ανθρώπους έχουν κινήσει το ενδιαφέρον της παγκόσμιας επιστημονικής κοινότητας αλλά και τους φόβους της ανθρωπότητας για μία νέα πανδημία γρίπης, την πρώτη του 21^{ου} αιώνα.

Τα υδρόβια και μεταναστευτικά πτηνά αποτελούν τους φυσικούς ξενιστές των ιών της γρίπης τύπου Α και συχνά προσβάλλονται από στελέχη που συνήθως έχουν χαμηλή λοιμογόνο δύναμη. Οι ιοί γρίπης πολλαπλασιάζονται στο γαστρεντερικό σύστημα των πτηνών και αποβάλλονται με τα κόπρανα στο νερό προκαλώντας ένα κύκλο έντερο-στοματικής μετάδοσης. Από τα υδρόβια πτηνά οι ιοί γρίπης μεταδίδονται καμιά φορά σε άλλα είδη πτηνών, όπως οι όρνιθες ή οι γαλοπούλες, αλλά και σε θηλαστικά. Η βαρύτητα της λοίμωξης στα πουλερικά ποικίλλει από ήπια ή και ασυμπτωματική έως σοβαρή και θανατηφόρος. Προσβάλλεται συνήθως το γαστρεντερικό σύστημα αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να προσβληθεί και το αναπνευστικό, όπως συμβαίνει με τα θηλαστικά⁶¹. Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί ότι τα πτηνά προσβάλλονται από στελέχη ιών γρίπης με επιφανειακές αιμοσυγκολλητίνες H5 κυρίως, αλλά και H7⁶², που εμφανίζουν αυξημένη λοιμογόνο δύναμη και προκαλούν υψηλής παθογονικότητας γρίπη των πτηνών (high pathogenicity avian influenza, HPAI)^{63,64}.

Πριν από το 1997 κυριαρχούσε η πεποίθηση ότι οι υψηλής παθογονικότητας ιοί γρίπης των πτηνών (HPAI) δεν μπορούν να προσβάλουν τους ανθρώπους διότι υπάρχουν περιορισμοί σε μοριακό επίπεδο που δεν επιτρέπουν την μετάδοση από τα πτηνά στους ανθρώπους. Κι αυτό γιατί οι άνθρωποι έχουν υποδοχείς για ανθρώπινους ιούς και τα πτηνά διαθέτουν υποδοχείς για τους ιούς των πτηνών. Η εκδήλωση επιδημιών γρίπης υψηλής παθογονικότητας στα πτηνά περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1878 ως «πανώλης των πτηνών» αλλά δεν είχε υπάρξει ποτέ ένδειξη ότι μπορεί να μεταδοθεί στους ανθρώπους, αν και υπήρξαν αρκετές ευκαιρίες κατά τη διάρκεια των πολλαπλών επιδημικών εξάρσεων στα πτηνά που έχουν καταγραφεί στην ιστορία. Ορολογικές όμως μελέτες στην Ευρώπη και τις Η.Π.Α. έχουν δείξει ότι υπήρξε ασυμπτωματική λοίμωξη ανθρώπων με διαφόρους υποτύπους γρίπης των πτηνών. Εξαίρεση στα παραπάνω

υπήρξε επίσης η μετάδοση στελεχών με αιμοσυγκολλητίνη H7 που προκάλεσαν επιπεφυκίτιδα σε ανθρώπους.

Τα τελευταία χρόνια, πιθανότατα λόγω και του σύγχρονου τρόπου ζωής, έχει αυξηθεί η συχνότητα εμφάνισης επιδημιών γρίπης στα πτηνά. Οι επιδημίες αυτές έχουν τεράστιες οικονομικές συνέπειες και πλήττουν σοβαρά τις οικονομίες των χωρών στις οποίες εκδηλώνονται. Οι πρόσφατες επιδημίες γρίπης πτηνών φαίνονται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6.Μετάδοση του ιού της γρίπης στον άνθρωπο

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ ΤΩΝ ΠΤΗΝΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ		
ΕΤΟΣ ΧΩΡΑ	ΙΟΣ	ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΙΟΥ
1995, Ηνωμένο Βασίλειο	H7N7	A/Eng/268/95
1997, Χονγκ Κονγκ	H5N1	A/HK/156/97 A/HK/148/97
1999, Χονγκ Κονγκ	H9N2	A/HK/1073/99
2003, Χονγκ Κονγκ	H5N1	A/HK/213/03
2003, Ολλανδία	H7N7	A/Neth/33/03 A/Neth/219/03
2003, Χονγκ Κονγκ	H9N2	A/HK/2018/03
2004 Βιετνάμ	H5N1	A/VN/1203/04 A/VN/1194/04
2004, Ταϊλανδή	H5N1	A/Thai/16/04
2004, Καναδάς	H7N3	NA*
2004, Αίγυπτος	H10N7	NA*

* Μη διαθέσιμη πληροφορία

Ιδιαίτερη σημασία έχει η χωρίς προηγούμενο διάδοση του στελέχους H5N1 στα άγρια πτηνά και τα πουλερικά σε πολλές Ασιατικές χώρες. Χωρίς

προηγούμενο είναι επίσης το γεγονός ότι ο ιός αυτός απέκτησε την ικανότητα να μεταδίδεται από τα πουλερικά στον άνθρωπο.

Ο ιός H5N1 φαίνεται ότι προέρχεται από τη Νοτιοανατολική Κίνα όπου διαπιστώθηκε η παρουσία του για πρώτη φορά το 1996. Το 1997 προκάλεσε μεγάλη επιδημία στα πουλερικά στο Hong Kong και για πρώτη φορά διαπιστώθηκε μετάδοση σε ανθρώπους. Καταγράφηκαν 18 περιπτώσεις από τις οποίες οι 6 ήταν θανατηφόρες. Η χώρα αυτή ήταν σε θέση να λάβει άμεσα μέτρα θανατώνοντας 1,6 εκατομμύρια πουλερικά με αποτέλεσμα να ελεγχθεί πλήρως η επιδημία. Εκτός από τη θανάτωση των πτηνών εφαρμόστηκαν ταυτόχρονα και αυστηρά προληπτικά μέτρα. Δυστυχώς, παρόμοια μέτρα δεν ήταν δυνατό να εφαρμοστούν σε άλλες Ασιατικές χώρες με αποτέλεσμα οι ιοί H5N1 να κυκλοφορούν στα πτηνά, ιδιαίτερα στις πάπιες και στις χήνες, και να μπορούν να υφίστανται γενετική και αντιγονική εξέλιξη και να επεκτείνουν τη γεωγραφική τους κατανομή και το εύρος των ξενιστών τους οποίους μπορούν να προσβάλουν. Έτσι το 2003 ο ιός εμφανίστηκε και πάλι σε άγρια, εξωτικά και οικόσιτα πτηνά σε φυσικά πάρκα του Hong Kong⁶⁵. Εκδηλώθηκαν μάλιστα και δύο κρούσματα σε ανθρώπους από τα οποία το ένα ήταν θανατηφόρο⁶⁶. Από το τέλος του 2003 έχει σημειωθεί η μεγαλύτερη στην ιστορία επιδημική έκρηξη γρίπης στα πτηνά, στις Ασιατικές κυρίως χώρες. Επιδημίες έχουν σημειωθεί στο Βιετνάμ, την Ταϊλάνδη, την Ινδονησία, την Καμπότζη, το Λάος, τη Μαλαισία, την Κίνα, την Κορέα και την Ιαπωνία⁶⁷. Πρόσφατα διαπιστώθηκε η παρουσία του ιού σε άγρια και οικόσιτα πτηνά στη Σιβηρία, το Καζακστάν και τη Μογγολία⁶⁸. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών διαπιστώθηκε ότι τα στελέχη H5N1 έχουν αποκτήσει την ικανότητα να προσβάλουν και τα θηλαστικά. Στην Ταϊλάνδη παρατηρήθηκε ιός γρίπης H5N1 σε χοίρους σε δύο αγροκτήματα, (14), σε τίγρεις και λεοπαρδάλεις σε ένα ζωολογικό κήπο καθώς και σε γάτες στην ίδια χώρα^{69,70}.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα μεταναστευτικά υδρόβια πτηνά παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξάπλωση των ιών H5N1 αφού μπορούν να διευκολύνουν τη μετάδοσή τους στους υδροβιότοπους και έτσι να τη μεταφέρουν από το ένα μέρος της γης στο άλλο. Εάν τα στελέχη H5N1 προσαρμοσθούν πλήρως στα υδρόβια πτηνά τότε η γεωγραφική εξάπλωσή τους θα επεκταθεί ακόμη περισσότερο και η απειλή της πανδημίας θα αυξηθεί⁷¹.

Περιπτώσεις γρίπης H5N1 σε ανθρώπους έχουν σημειωθεί σε αρκετές από τις παραπάνω χώρες. Η μετάδοση του ιού έγινε σε άτομα που είχαν επαφή

με μολυσμένα πουλερικά μέσω εισπνοής μολυσμένων σταγονιδίων από τα πουλερικά ή τα κόπρανά τους ή κατά την παρασκευή τροφής. Βέβαια, η μετάδοση από τα πτηνά στον άνθρωπο είναι εξαιρετικά σπάνιο φαινόμενο αν ληφθεί υπ' όψιν ότι μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί 3300 επιδημίες του ιού H5N1 στα πτηνά και 150 εκατομμύρια έχουν φονευθεί. Το στέλεχος H5N1 κυκλοφορεί κυρίως στην Ασία αν και έχουν περιγραφεί περιστατικά σε διάφορες χώρες από την Αγγλία μέχρι και την Νιγηρία. Μέχρι τον Μάιο 2009 είχαν καταγραφεί 423 περιστατικά εργαστηριακά επιβεβαιωμένης λοίμωξης από H5N1 καθώς και 258 θάνατοι, γεγονός που αντανακλά θνητότητα της τάξεως 61%⁷².

Ο Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας (FAO, www.fao.org) των Ηνωμένων Εθνών με ανακοίνωση του στις 29 Αυγούστου 2011 προέβλεψε πιθανή αύξηση των κρουσμάτων σε πουλερικά από τον ιό της γρίπης των πτηνών A(H5N1) υψηλής παθογονικότητας μέσα στον ερχόμενο φθινόπωρο και χειμώνα. Η ανακοίνωση βασίζεται στην ανακάλυψη ενός νέου στελέχους του ιού (A(H5N1)-2.3.2.1), το οποίο έχει γίνει ενδημικό στο Βιετνάμ κατά το τελευταίο έτος. Επιπρόσθετα, μετά από μια προοδευτική μείωση των επιδημιών σε πουλερικά κατά τα έτη 2004-2008 παρατηρείται σταθερή αύξηση τα τελευταία 2 έτη με περίπου 800 καταγεγραμμένες επιδημίες σε πτηνά ήδη το 2010-2011. Το ΚΕΕΛΠΝΟ επισημαίνει πως η γρίπη από τον ιό των πουλερικών A/H5N1 εξακολουθεί να παραμένει μια σπάνια νόσος για τον άνθρωπο με συνολικά καταγεγραμμένα 565 περιστατικά σε παγκόσμιο επίπεδο από την αρχή της εμφάνισης του ιού το 2003. Παρ' όλα αυτά, εξακολουθεί να είναι μια σοβαρή νόσος που σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα για τον άνθρωπο. Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα η γρίπη των πτηνών εξακολουθεί να είναι περιορισμένη γεωγραφικά σε 6 χώρες, από τις οποίες συχνότερα αναφέρονται κρούσματα από το Μπαγκλαντές, την Κίνα, την Αίγυπτο, την Ινδία, την Ινδονησία και το Βιετνάμ. Αυτές οι χώρες είναι πιθανόν να αντιμετωπίσουν οξύτερο πρόβλημα με την ανάδυση του νέου στελέχους στους πληθυσμούς πουλερικών. Καμία χώρα όμως δεν είναι ασφαλής όπως αποδεικνύεται από πρόσφατες επιδημίες με τον ιό A(H5N1) σε πουλερικά σε περιοχές της Παλαιστίνης, στη Βουλγαρία, στη Ρουμανία, στο Νεπάλ και στη Μογγολία.

Οι προσπάθειες καταπολέμησης του ιού επικεντρώνονται στην αντιμετώπιση των επιδημιών σε πουλερικά στις χώρες όπου η λοίμωξη ενδημεί σ' αυτά. Βεβαίως, μεμονωμένα ανθρώπινα περιστατικά εξακολουθούν να εμφανίζονται σε

περιοχές με ενδημία της νόσου στα πουλερικά με πιο πρόσφατο παράδειγμα την Καμπότζη.

Πίνακας 7. Συνολικός αριθμός των επιβεβαιωμένων ανθρώπινων κρουσμάτων της γρίπης των πτηνών A (H5N1) , WHO, 2003-2013 ,1 Φεβρουαρίου 2013

Country	2003-2009*		2010		2011		2012		2013		Total	
	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths
Azerbaijan	8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	8	5
Bangladesh	1	0	0	0	2	0	3	0	0	0	6	0
Cambodia	9	7	1	1	8	8	3	3	5	4	26	23
China	38	25	2	1	1	1	2	1	0	0	43	28
Djibouti	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Egypt	90	27	29	13	39	15	11	5	0	0	169	60
Indonesia	162	134	9	7	12	10	9	9	0	0	192	160
Iraq	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
Lao People's Democratic Republic	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Myanmar	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Nigeria	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Pakistan	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
Thailand	25	17	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17
Turkey	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	12	4
Viet Nam	112	57	7	2	0	0	4	2	0	0	123	61
Total	468	282	48	24	62	34	32	20	5	4	615	364

Ο θάνατος στους ασθενείς αυτούς επέρχεται λόγω πνευμονίας και πολυοργανικής ανεπάρκειας^{73,74}. Μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο δεν έχει αποδειχθεί, εργαστηριακά θεωρείται όμως σχεδόν βέβαιη. Παρατηρήθηκαν αθροίσεις περιστατικών σε οικογένειες καθώς και μια περίπτωση μετάδοσης από άρρωστο παιδί στη μητέρα του⁷⁵. Στις περιπτώσεις αυτές υπήρξε στενή επαφή χωρίς προφυλάξεις και σε καμία περίπτωση δεν παρατηρήθηκε μετάδοση με μικρά σταγονίδια, δηλαδή αερογενώς. Μέχρι σήμερα δεν έχει παρατηρηθεί μετά-

δοση σε ιατρονοσηλευτικό προσωπικό ακόμη και σε περιπτώσεις όπου τα μέτρα προφύλαξης ήταν ελλιπή.

Φαίνεται επομένως ότι, προς το παρόν τουλάχιστον, ο ιός H5N1 δεν μπορεί να μεταδοθεί αποτελεσματικά από άνθρωπο σε άνθρωπο και επομένως δεν μπορεί να προκαλέσει πανδημία. Μπορεί όμως ο ιός να αποκτήσει την ικανότητα αυτή ανά πάσα στιγμή μέσω μιας προοδευτικής διαδικασίας προσαρμοστικών γενετικών μεταλλάξεων ή με ανταλλαγή γενετικού υλικού από ένα στέλεχος ανθρώπινου ιού γρίπης. Η διαβίωση των ανθρώπων υπό συνθήκες συγχρωτισμού κοντά σε πουλερικά και χοίρους στις Ασιατικές χώρες αυξάνει την πιθανότητα εκδήλωσης του φαινομένου αυτού. Στην περίπτωση που ο ιός καταστεί ικανός να μεταδίδεται ταχέως από άνθρωπο σε άνθρωπο μπορεί να διαδοθεί σε μικρό χρονικό διάστημα σε ολόκληρο τον κόσμο και να προκληθεί πανδημία.

1.6.α Η ΠΑΝΔΗΜΙΑ ΤΟΥ 21^{ου} ΑΙΩΝΑ

Και ενώ ολόκληρη η επιστημονική κοινότητα προετοιμάζονταν για την επικείμενη πανδημία από το στέλεχος H5N1, ένα νέο στέλεχος γρίπης απέκτησε εκείνες τις προϋποθέσεις ώστε να μεταλλαχθεί και να μπορέσει να μεταδοθεί ταχύτατα από άνθρωπο σε άνθρωπο, προκαλώντας την πανδημία της σύγχρονης εποχής. Στα τέλη Μαΐου 2009 το στέλεχος του ιού της γρίπης H1N1 αναφέρθηκε για πρώτη φορά στην Αμερική και το Μεξικό⁷⁶. Μέσα σε μόνο τρεις μήνες ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ανακοίνωσε ότι η εξάπλωση του ιού είχε λάβει πανδημικά επίπεδα⁷⁷. Το πρώτο κρούσμα στην Ελλάδα εμφανίστηκε στις 27 Μαΐου 2009 σε ένα μαθητή που επέστρεψε από το Ηνωμένο Βασίλειο και εκ τότε ο ιός H1N1 εξαπλώθηκε πολύ γρήγορα σε ολόκληρη τη χώρα.

Αρκετές μελέτες αξιολόγησαν την κλινική εικόνα των νοσηλευομένων ασθενών με λοίμωξη από τον ιό H1N1. Οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλλουν από ήπια λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος έως σοβαρή νόσο και θάνατο.

Στην Ελλάδα πραγματοποιήθηκε μια διαφορετική μελέτη⁷⁸ που αφορούσε τη σύγκριση των επιδημιολογικών και κλινικών χαρακτηριστικών των προηγούμενων επιδημιών εποχικής γρίπης και της πανδημίας από το στέλεχος H1N1. Συλλέχθηκαν στοιχεία από ένα από τα δύο μεγαλύτερα παιδιατρικά κέντρα της χώρας, για δύο διαδοχικές χρονιές (2009-2010) και (2010-2011) και συγκρίθηκαν με τα

χαρακτηριστικά από δύο προηγούμενες επιδημίες εποχιακής γρίπης (2002-2003 και 2003-2004) (πίνακας 8). Όλα τα στοιχεία αφορούσαν νοσηλευόμενους ασθενείς. Το σημαντικότερο αποτέλεσμα της μελέτης αυτής είναι ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να τεκμηριώνουν πως η λοίμωξη από H1N1 συνδέεται με σοβαρότερη νόσο σε σύγκριση με την εποχιακή γρίπη. Πολύ λίγες περιπτώσεις χρειάστηκαν υποστήριξη από μονάδα εντατικής θεραπείας και από αυτές μόνο ένα παιδί απεβίωσε. Τα δεδομένα συμφωνούν και με άλλες μελέτες⁷⁸⁻⁸⁰ που υποστηρίζουν την ήπια διαδρομή της λοίμωξης από στέλεχος H1N1. Η ηλικιακή κατανομή ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες, για τα παιδιά ηλικίας άνω των 6 μηνών, ενώ η μέση ηλικία δεν ήταν σημαντικά διαφορετική. Αυτό είναι σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες που αναφέρουν ότι τα παιδιά που νόσησαν από H1N1 ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (12-14). Η μέση ηλικία των παιδιών που νόσησαν από H1N1 ήταν 2 μηνών και ο μεγαλύτερος αριθμός εισαγωγών στο νοσοκομείο σημειώθηκε σε παιδιά μικρότερα των 6 μηνών. Αυτό το αποτέλεσμα είναι απολύτως συμβατό με παλαιότερες αναφορές που υποστηρίζουν ότι κατά την διάρκεια της εποχιακής γρίπης σημειώνεται μεγαλύτερο ποσοστό εισαγωγών στο νοσοκομείο στα βρέφη^{81,82}.

Πίνακας 8. Σύγκριση χαρακτηριστικών παιδιών με εποχική και πανδημική γρίπη

Χαρακτηριστικά	H1N1 Γρίπη N=155	Εποχική γρίπη N=161	H1N1 Γρίπη (≥ 6 months) N=109	P ^γ
Αγόρια/ Κορίτσια	1.153	1.368	1.224	0.658
Ηλικία, μέση ±S.D., μήνες	43.95±47.96	53.39±43.87	58.03±48.4	0.375
Ελληνική εθνικότητα	108 (70) ^α	115 (71)	81 (74)	0.602
Παράγοντες κινδύνου				
Βρογχικό άσθμα	8 (5)	28 (17)	8 (7)	0.017
Χρόνιο νόσημα ^β	18 (12)	8 (5)	11 (10)	0.106
Διάρκεια νοσηλείας, μέση ±S.D., ημέρες	3.8±7.9	4.31 ± 4.58	3.2±2.17	0.002

^α Τα νούμερα στην παρένθεση υποδεικνύουν ποσοστά

^β Χρόνιο νόσημα: κυστική ίνωση (1), συγγενής καρδιοπάθεια (8), βρογχοπνευμονική δυσπλασία(2), σπασμοί (7), άλλα (8)

^γ σύγκριση παιδιών ≥ 6 μηνών με εποχική ή 2009 γρίπη A (H1N1)

Ο πυρετός (99%) και η παρουσία βήχα (61%) ήταν τα κυριότερα κλινικά χαρακτηριστικά των παιδιών που νόσησαν από το στέλεχος γρίπης H1N1 (2009), ευρήματα συμβατά και άλλες μελέτες^{83,84} (Πίνακας 9). Παρόλο που αναφέρθηκαν πολλές επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο ποσοστό των ασθενών που νοσηλεύτηκαν λόγω εμέτων διάρροιας και κοιλιακού άλγους σε σχέση με τα παιδιά που νόσησαν από εποχιακή γρίπη^{85,86}.

Πίνακας 9. Σύγκριση κλινικών χαρακτηριστικών παιδιών με εποχική και πανδημική γρίπη

	H1N1 Γρίπη N=155	Εποχική Γρίπη N=161	H1N1 Γρίπη N=109	P ^γ
Πυρετός	152 (98)	143 (89) ^α	108 (99)	0.001
Θ max, mean±SD, °C	38.98±0.69	39.26 ± 0.73	39.11±0.68	0.135
Ρινίτιδα	92 (59)	106 (66)	61 (56)	0.102
Βήχας	96 (62)	105 (65)	67 (61)	0.530
Φαρυγγαλγία ^β	4/59 (7)	12/82 (15)	4/59 (7)	0.184
Βράγχος φωνής	9 (6)	23 (14)	6 (6)	0.022
Κεφαλαλγία ^β	12/59 (20)	14/82 (17)	12/59 (20)	0.622
Αρθραλγία-Μυαλγία ^β	7/59 (12)	13/82 (16)	7/59 (12)	0.503
Κοιλιακό άλγος ^β	10/59 (17)	8/82 (10)	10/59 (17)	0.207
Διάρροια	13 (8)	14 (9)	10 (9)	0.998
Έμετοι	18 (12)	28 (17)	14 (13)	0.393
Αναπνευστική δυσχέρεια	27 (17)	34 (21)	19 (17)	0.454

^α Τα νούμερα στην παρένθεση υποδεικνύουν ποσοστά

^β Παιδιά > 3 ετών

^γ σύγκριση παιδιών ≥ 6 μηνών με εποχική ή 2009 γρίπη Α (H1N1)

Από τους ασθενείς που συμμετείχαν και νόσησαν από γρίπη H1N1, 17% είχαν υποκείμενο νόσημα. Το βρογχικό άσθμα ήταν το πιο κοινό νόσημα και στους δύο πληθυσμούς που μελετήθηκαν, όμως η συχνότητα του ήταν σαφώς μεγαλύτερη στα παιδιά που νόσησαν από εποχιακή γρίπη. Αυτό είναι εύρημα το οποίο έρχεται σε αντιπαράθεση με προηγούμενες μελέτες που δίδουν ποσοστό

έως και 50% για την παρουσία άσθματος στα παιδιά με πανδημική γρίπη. Ωστόσο, στην Αργεντινή αναφέρεται μία μελέτη όπου τα παιδιά με πανδημική γρίπη παρουσίαζαν ιστορικό άσθματος μόνο σε ποσοστό 6%. Η παχυσαρκία αποτέλεσε σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τα παιδιά που νόσησαν σοβαρά από την πανδημική γρίπη^{87,88}. Άλλωστε και στην εν λόγω μελέτη 3/7 από τα παιδιά που νοσηλεύτηκαν στην μονάδα εντατικής θεραπείας ήταν παχύσαρκα. Ένας άλλος εξίσου σημαντικός παράγοντας κινδύνου ήταν η παρουσία νευρολογικών διαταραχών για τα παιδιά με γρίπη H1N1 και 3/7 παιδιά που εισήχθησαν στην ΜΕΘ παρουσίαζαν τέτοια προβλήματα (Πίνακας 10).

Πίνακας 10. Χαρακτηριστικά παιδιών με γρίπη H1N1 που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ

Γρίπη, ηλικία, φύλο	Συννοσηρότητα	Κλινική εικόνα	Μικροβιολογία	Δ νοσηλείας (ημέρες)	Εξέλιξη
2009-2010					
H1N1/2009, 7.5 ετ, κορίτσι	Παχυσαρκία	Πνευμονία	No positive bacteriology	5	Πνευμοθώρακας, δεν χρειάστηκε διασωλήνωση, O2 με ρινική παροχή
H1N1/2009, 8 ετ, κορίτσι	Παχυσαρκία	έμετοι, διάρροια	No positive bacteriology	8	Μηχανική υποστήριξη για 3 ημέρες
H1N1/2009, 1 ετ, αγόρι	Επιληψία, νευροαναπηξιακές διαταραχές	Αναπνευστική ανεπάρκεια	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> στην Κ/α ούρων	23	Επιδεινούμενο ARDS, παρατεταμένη διασωλήνωση, πνευμονική αιμορραγία, σηπτικό Shock, θάνατος
H1N1/2009,	Παχυσαρκία	Αναπνευστική	No positive	4	O2 με ρινική

11 ετ, αγόρι		δυσχέρεια, Πνευμονία	bacteriology		παροχή
H1N1/2009, 9 ετ, αγόρι	Επιληψία	Status epilepticus	No positive bacteriology	2	Μηχανική υποστήριξη για 4 ώρες
2010-2011 H1N1/2009, 4μην, κορίτσι	Συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο, συγγενής καρδιοπάθεια	Πυρετικοί σπασμοί	No positive bacteriology	2	δεν χρειάστηκε διασωλήνωση
H1N1/2009, 3 ετ, αγόρι	Σύνδρομο Menkes, τραχεοστομία, γαστροστομία	Αναπνευστική δυσχέρεια	No positive bacteriology	3	Μηχανική υποστήριξη για 1 ημέρα, υπογκαιμικό shock
2002-2003 Εποχική 6 ετ, κορίτσι	Καμία	Αναπνευστική δυσχέρεια, λήθαργος κώμα, πάρεση 3 ^{ου} νεύρου	No positive bacteriology	10	Ενδοφλέβια κορτικοστεροειδ ή, Ανάρρωση με επιπλοκές

Στα παιδιά που νοσηλεύτηκαν με εποχιακή γρίπη χορηγήθηκαν περισσότερα αντιβιοτικά. Η οξεία μέση ωτίτιδα ήταν η πιο συχνή επιπλοκή για αυτή την ομάδα και πιθανόν να συνδέεται με πιο εκτεταμένη χρήση αντιβιοτικών. Επίσης, η διάγνωση της γρίπης H1N1 με PCR ήταν εφικτή σε διάστημα 24ώρων από την εισαγωγή ασθενούς κατά την διάρκεια της πανδημικής έξαρσης, ενώ στην περίοδο της εποχικής γρίπης ήταν εφικτή μόνο μετά την έξοδο του παιδιού από το νοσοκομείο. Η διαθεσιμότητα διάγνωσης μιας ιογενούς λοίμωξης συνδέεται με περιορισμό της χρήσης αντιβιοτικών όπως έχει αποδειχθεί και παλιότερα⁸⁹.

Πίνακας 11. Επιπλοκές παιδιών με γρίπη H1N1 και εποχική γρίπη

	Γρίπη H1N1 N=155	Εποχική γρίπη N=161	Γρίπη H1N1 N=109	P ^γ
Οξεία μέση ωτίτιδα	14 (9)	37 (23) ^α	9 (8)	0.002
Παραρινικολπίτιδα	0	4 (2)	0	0.097
Croup	3 (2)	6 (4)	3 (3)	0.629
Βρογχικό άσθμα	6 (4)	14 (9)	6 (6)	0.326
Πνευμονία	20 (13)	16 (10)	16 (15)	0.237
Εγκεφαλίτιδα	3 (2)	1 (0.6)	2 (2)	0.351
Βακτηριαμία	1/108 (1)	4/87 ^β (5)	1/108 ^β (1)	0.107
Πυρετικοί σπασμοί	19 (12)	31 (19)	16 (15)	0.331
Αντιβιοτικά	74 (48)	99 (61)	51 (47)	0.027
Κορτικοστεροειδή	16 (10)	11 (11)	13 (12)	0.726
Βρογχοδιασταλτικά	42 (27)	38 (24)	33 (30)	0.222

^α Τα νούμερα στην παρένθεση υποδεικνύουν ποσοστά

^β Ο παρονομαστής δείχνει το νούμερο των ασθενών των οποίων οι καλλιέργειες αίματος είχαν αποτέλεσμα.

^γ σύγκριση παιδιών ≥ 6 μηνών με εποχική ή 2009 γρίπη A (H1N1)

Τα χαρακτηριστικά των δύο ομάδων που μελετήθηκαν ήταν παρόμοια, όμως η διάρκεια νοσηλείας ήταν μικρότερη για τα παιδιά με γρίπη H1N1. Η ίδια ομάδα έλαβε οσελταμιβίρη ως αντιική αγωγή σε 24 ώρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο ενώ στην ομάδα της εποχιακής γρίπης κανένα παιδί δεν έλαβε αγωγή. Είναι πιθανό ότι η αγωγή με οσελταμιβίρη να επιτάχυνε την ανάρρωση και κατά συνέπεια να συνέβαλε στην μείωση του διαστήματος νοσηλείας. Από την πανδημική έξαρση γρίπης H1N1 καθιερώθηκαν συστάσεις για την χορήγηση αντιικών φαρμάκων στα παιδιά που νοσηλεύονται και στα άτομα με υποκείμενο νόσημα και ως εκ τούτου, ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, ενώ τα προηγούμενα χρόνια η οσελταμιβίρη χορηγούνταν μόνο στις περιπτώσεις σοβαρής νόσου.

1.6.β ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΗΣΗ ΜΙΑΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ

Αρκετές ανεπτυγμένες χώρες, μεταξύ των οποίων και η χώρα μας, έχουν ήδη διαμορφώσει σχέδιο αντιμετώπισης μιας ενδεχόμενης πανδημίας γρίπης. Κάτι τέτοιο όμως δεν είναι εφικτό σε αναπτυσσόμενες περιοχές του κόσμου που ήδη αντιμετωπίζουν σοβαρά κοινωνικά, οικονομικά ή πολιτικά προβλήματα. Η προετοιμασία για την άμεση αντιμετώπιση της πανδημίας περιλαμβάνει μέτρα προφύλαξης κατά της μετάδοσης της νόσου, την ύπαρξη διαθέσιμων μεγάλων ποσοτήτων αντιικών παραγόντων και την ανάπτυξη ενός αποτελεσματικού εμβολίου⁹⁰⁻⁹³.

Προτεραιότητα πρέπει να δοθεί στη λήψη μέτρων που θα έχουν ως αποτέλεσμα τον περιορισμό και τον έλεγχο της γρίπης και την πρόληψη εκδήλωσης μιας πανδημίας από την γρίπη των πτηνών. Το έργο όμως αυτό είναι ιδιαίτερα δύσκολο εάν ληφθούν υπ' όψιν οι συνθήκες που επικρατούν στις περισσότερες Ασιατικές χώρες. Τα μέτρα που υιοθετήθηκαν στο Hong Kong αποτελούν παράδειγμα προς μίμηση αλλά έχουν αυξημένο κόστος και απαιτούν υψηλό επίπεδο οργάνωσης που δεν υπάρχει στις περισσότερες χώρες. Σε πολλές Ασιατικές χώρες οι μεγάλες πτηνοτροφικές μονάδες συνυπάρχουν με μικρούς παραγωγούς, πολλές αγροτικές οικογένειες εκτρέφουν πουλερικά στην αυλή τους ενώ συγχρόνως ζωντανά πουλερικά διακινούνται στις αγορές. Ο εμβολιασμός των πτηνών με αδρανοποιημένο ιό H5N1 είναι αμφιλεγόμενο μέτρο. Τα εμβόλια που υπάρχουν σήμερα κατά του H5N1 για τα πτηνά αποτρέπουν την εκδήλωση συμπτωμάτων αλλά όχι και την υποκλινική λοίμωξη. Ο ιός συνεχίζει να αποβάλλεται και η λοίμωξη μπορεί να μεταδίδεται από ασυμπτωματικά πτηνά. Έχει επίσης εκφραστεί ο φόβος ότι με την χρήση τους ευνοείται η επιλογή μεταλλάξεων στους ιούς που κυκλοφορούν έτσι ώστε να αυξάνεται ο κίνδυνος της λοίμωξης στα ίδια τα πτηνά ή σε άλλα είδη. Εξ άλλου, μαζική θανάτωση άγριων πτηνών δεν είναι δυνατό να επιχειρηθεί διότι θα δημιουργήσει μείζονα οικολογικά προβλήματα και δεν είναι αποδεκτή από πολλούς διεθνείς οργανισμούς.

Η προετοιμασία για την αντιμετώπιση της πανδημίας περιλαμβάνει την ύπαρξη διαθέσιμων επαρκών ποσοτήτων αντιικών φαρμάκων. Τα παλαιότερα αντιγριπικά φάρμακα είναι οι αδαμαντάνες (αμανταδίνη και ριμανταδίνη) που αναστέλλουν την πρωτεΐνη M2. Δυστυχώς, τα στελέχη H5N1 που κυκλοφορούν στην Ασία δεν είναι ευαίσθητα στα φάρμακα αυτά. Τα νεότερα αντιγριπικά

φάρμακα είναι το oseltamivir (Tamiflu) και zanamivir (Relenza) που δρουν ως αναστολείς της νευραμινιδάσης. Με τον τρόπο αυτό εμποδίζεται η είσοδος του ιού στο κύτταρο και η απελευθέρωσή του από αυτό. Οι ιοί H5N1 είναι ευαίσθητοι στους αντιικούς αυτούς παράγοντες οι οποίοι είναι κατάλληλοι να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση μιας πανδημίας, παρόλο που τελευταία δεδομένα επισημαίνουν την περιγραφή ανθεκτικότητας και σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων⁹⁴. Ας σημειωθεί ότι μόλις τον Φεβρουάριο 2013 τα φάρμακα αυτά εγκρίθηκαν για χορήγηση σε παιδιά μικρότερα του ενός έτους.

Τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν ως θεραπεία με την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων και όχι ως προφύλαξη διότι η πρακτική αυτή μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη αντοχής. Η οσελταμιβίρη (Tamiflu) χορηγείται από το στόμα και έτσι είναι πιο εύκολο να χρησιμοποιηθεί σε σύγκριση με τη (ζαναμιβίρη) Relenza που κυκλοφορεί σε μορφή σκόνης για εισπνοές. Η παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων των παραγόντων αυτών, ικανών να καλύψουν μέρος του πληθυσμού, παρουσιάζει σημαντικά εμπόδια^{95,96}. Η παρασκευή τους είναι αρκετά πολύπλοκη και απαιτούνται 12 περίπου μήνες ενώ το κόστος είναι μεγάλο. Μέχρι σήμερα, η χρήση των παραγόντων αυτών στην καθημερινή πράξη, τουλάχιστον στην Ευρώπη, ήταν πολύ περιορισμένη. Έτσι, η βιομηχανία δεν είναι σε θέση να παρασκευάσει τεράστιες ποσότητες σε βραχύ χρονικό διάστημα και να στις ανάγκες της κοινωνίας. Ένα άλλο ζήτημα που τίθεται είναι το γεγονός ότι ελάχιστες μόνο χώρες παράγουν αντιγριπικά φάρμακα και σε περίπτωση πανδημίας προτεραιότητα θα δοθεί ενδεχομένως στην εγχώρια κατανάλωση και όχι στις εξαγωγές. Τέλος, δεν είναι ακριβώς γνωστό πόσο αποτελεσματικά θα είναι τα φάρμακα αυτά για τον ιό της πανδημίας και πόσο μεγάλος ο κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής.

Αν και τα αντιικά φάρμακα μπορούν προσωρινά να βοηθήσουν το πιο αποτελεσματικό μέσο για τον έλεγχο μιας ενδεχόμενης πανδημίας είναι ο εμβολιασμός. Η τεχνική της ανάστροφης γενετικής που αναπτύχθηκε τα τελευταία χρόνια επιτρέπει σήμερα στους ερευνητές τον εύκολο χειρισμό του γενετικού υλικού του ιού και τη γρήγορη δημιουργία ενός στελέχους στο εργαστήριο που θα έχει την επιθυμητή γενετική σύνθεση. Με τον τρόπο, παράγεται το νέο στέλεχος ιού, που στη συνέχεια καλλιεργείται σε αυγά για μαζική παραγωγή.

Σήμερα, η δυνατότητα της βιομηχανίας για παραγωγή εμβολίου γρίπης δεν ξεπερνά τα 300 εκατομμύρια δόσεις το χρόνο ενώ υπολογίζεται ότι σε περίπτωση

πανδημίας θα απαιτηθούν δισεκατομμύρια δόσεις. Η βιομηχανία διστάζει να επενδύσει τα τεράστια κεφάλαια που απαιτούνται με αβέβαιη στο μέλλον τη ζήτηση των εμβολίων αυτών. Προτείνεται λοιπόν ότι η χρήση του εμβολίου κατά της εποχιακής γρίπης θα πρέπει σε όλες τις χώρες να αυξηθεί και να υιοθετηθούν πρακτικές γενικευμένης χρήσης του εμβολιασμού ώστε η βιομηχανία να αναπτύξει τη δυνατότητα να παράγει μεγάλες ποσότητες του εμβολίου⁹⁷. Στην περίπτωση αυτή, όταν προκύψει πανδημία, θα μπορέσει να παραχθεί αντί του τριδυνάμου το μονοδύναμο εμβόλιο της πανδημίας σε ποσότητες ικανές να καλύψουν σημαντικό μέρος του πληθυσμού της γης.

Όλες οι χώρες οφείλουν αν αναπτύξουν ένα επιχειρησιακό σχέδιο αντιμετώπισης μιας πανδημίας γρίπης. Θα πρέπει να δοθεί βάρος στη λήψη μέτρων προφύλαξης από τη μετάδοση της νόσου, στην ύπαρξη διαθεσίμων αποθεμάτων αντιικών φαρμάκων και στην προμήθεια επαρκών ποσοτήτων εμβολίου κατά της γρίπης των πτηνών όταν αυτό παραχθεί.

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Υπάρχει επιτακτική ανάγκη για ακριβέστερη εκτίμηση των συνεπειών της γρίπης στον παιδικό πληθυσμό καθώς και στις οικογένειες των παιδιών στην κοινότητα στις διάφορες ηλικιακές ομάδες. Η γνώση αυτή θα συμβάλει αποτελεσματικά στην λήψη αποφάσεων σχετικά με την εφαρμογή του εμβολιασμού αρχικά με το διαθέσιμο σήμερα αδρανοποιημένο εμβόλιο και μελλοντικά με το εμβόλιο που περιέχει ζώντες εξασθενημένους ιούς γρίπης και θα χορηγείται ενδορρινικά.

Η μελέτη έχει σκοπό να εξετάσει προγραμματισμένα

- α. τη συχνότητα και την κλινική εικόνα της λοίμωξης από γρίπη στα παιδιά που προσέρχονται στα παιδιατρικά ιατρεία κατά την εποχή της ετήσιας επιδημικής έξαρσης.
- β. τις συνέπειες της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης στα παιδιά και τις οικογένειές τους.

3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

3.1. Σχεδιασμός της μελέτης

Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη, η οποία διεξήχθη κατά την διάρκεια δύο διαδοχικών ετών 2003-2004 και 2004-2005. Την πρώτη χρονιά οι ασθενείς επιλέχθηκαν από τα εξωτερικά ιατρεία επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου Παίδων Π. και Α. Κυριακού. Την επόμενη χρονιά στον ανωτέρω πληθυσμό προστέθηκαν ασθενείς που επισκέπτονταν επτά ιδιωτικά ιατρεία παιδιάτρων σε διαφορετικές περιοχές της Αθήνας. Η καταγραφή γινόταν δύο έως τρεις φορές την εβδομάδα, και για διάρκεια 6 ωρών στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή κατά την διάρκεια ολόκληρης της ημέρας στα ιδιωτικά ιατρεία. Ως περίοδος εποχιακής έξαρσης της γρίπης ορίστηκε εκείνο το διάστημα που οριοθετούνταν από το πρώτο έως το τελευταίο θετικό για γρίπη δείγμα κατά την διάρκεια της επιτήρησης στο Νοσοκομείο Παίδων Π. και Α. Κυριακού. Η επιτήρηση άρχιζε την 1^η Δεκεμβρίου κάθε χρόνου στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και στα τμήματα νοσηλείας, και συνεχιζόταν για 2 εβδομάδες μετά το τελευταίο θετικό δείγμα.. Σε αυτό το χρονικό διάστημα κάθε ερευνητής κατέγραφε τον συνολικό αριθμό των ασθενών που προσέρχονταν στα παιδιατρικά ιατρεία (στο τμήμα επειγόντων του νοσοκομείου ή σε ιδιωτικά παιδιατρικά ιατρεία) , αυτών που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στην μελέτη, τον αριθμό των ασθενών που ελέγχονταν για γρίπη καθώς και τον αριθμό εκείνων που προέκυπταν θετικοί για λοίμωξη από τον ιό της γρίπης.

Η μελέτη διεξήχθη μετά από έγκριση της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου. Οι γονείς ενημερώνονταν προφορικά και έδιναν τη συγκατάθεσή τους για την συμμετοχή των παιδιών στη μελέτη.

3.2 Πληθυσμός της μελέτης

Το Νοσοκομείο Παίδων Π. και Α. Κυριακού είναι ένα από τα δύο μεγαλύτερα κέντρα αναφοράς για τον παιδικό πληθυσμό στην Αττική. Τα δύο νοσοκομεία δέχονται ασθενείς παρήμερα και εξυπηρετούν τον κύριο όγκο τόσο των ασθενών που επισκέπτονται τα εξωτερικά ιατρεία όσο και των νοσηλευόμενων ασθενών

της Αττικής και της κεντρικής Ελλάδας. Υπολογίζεται ότι το 2004 επισκέφτηκαν το τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) του Νοσοκομείου Παίδων Π. και Α. Κυριακού συνολικά 94.410 παιδιά, ενώ από αυτά τα 47.470 εξετάστηκαν από γενικούς παιδίατρους. Σύμφωνα με στοιχεία που προκύπτουν από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία (ΕΣΥ) ο πληθυσμός της Αθήνας υπολογίστηκε για το 2002 σε περίπου 3.9 εκατομμύρια κατοίκους και από αυτούς οι 502.815 ήταν παιδιά κάτω των 14 ετών.

3.3 Καταγραφή ασθενών

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στην μελέτη, ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 6 μηνών και μικρότεροι των 14 ετών, και παρουσίαζαν εμπύρετη λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος (ΕΛΑ). Ως ΕΛΑ ορίστηκε η παρουσία πυρετού (θερμοκρασία μασχάλης $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$) και τουλάχιστον ενός από τα παρακάτω συμπτώματα: βήχας, ρινίτιδα, κυνάγχη, ωταλγία, συριγμός, βράγχος φωνής, σιγμός, δύσπνοια ή άπνοια. Οι ασθενείς συμπεριλαμβάνονταν επίσης στη μελέτη εάν παρουσίαζαν πυρετό και σημεία από την αντικειμενική εξέταση που παρέπεμπαν σε λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ιογενή αμυγδαλίτιδα, οξεία μέση ωτίτιδα, βρογχικό άσθμα, βρογχιολίτιδα ή πνευμονία. Μετά την επιλογή των ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη, συμπληρωνόταν συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο για κάθε ασθενή, που περιελάμβανε δημογραφικά στοιχεία, ιατρικό ατομικό ιστορικό του ασθενούς, συμπτώματα και σημεία από την αντικειμενική εξέταση, εργαστηριακά αποτελέσματα εάν υπήρχαν, τελική διάγνωση, θεραπευτική αγωγή, επιπλοκές και την τελική έκβαση. Συλλέχθηκαν ακόμη στοιχεία που αφορούσαν το μέγεθος της οικογένειας, τον αριθμό των αδελφών, την έκθεση σε παθητικό κάπνισμα, την παρακολούθηση παιδικού σταθμού, την εργασιακή κατάσταση των γονιών και την χρήση αντιβιοτικών. Δύο με τρεις εβδομάδες μετά την αρχική εξέταση, γινόταν τηλεφωνική επικοινωνία με τους γονείς και συλλέγονταν δεδομένα που αφορούσαν την πορεία της νόσου όπως η διάρκεια των συμπτωμάτων, ο συνολικός αριθμός ιατρικών επισκέψεων, η τελική διάγνωση, η χρήση φαρμάκων, η ανάγκη νοσηλείας και η διάρκεια απουσίας από το σχολείο ή τον παιδικό σταθμό. Κατά τη τηλεφωνική επικοινωνία οι γονείς ερωτήθηκαν και για τυχόν εκδήλωση νόσου από το αναπνευστικό σύστημα άλλων μελών της οικογένειας, την χρήση

υπηρεσιών υγείας και αντιβιοτικών από αυτούς, καθώς και τη διάρκεια απουσίας από την εργασία τους λόγω της λοίμωξης ή την πιθανή εισαγωγή στο νοσοκομείο. Η τηλεφωνική επικοινωνία για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου, πραγματοποιήθηκε με όλους στους γονείς των παιδιών που εξετάστηκαν στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου και βρέθηκαν θετικά για λοίμωξη από τον ιό της γρίπης και για τα μισά παιδιά από εκείνα που προέκυψαν αρνητικά. Όλοι οι γονείς των παιδιών που εξετάστηκαν στα ιδιωτικά παιδιατρικά ιατρεία και συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη κλήθηκαν και συμμετείχαν στην περιγραφή της πορείας νόσου.

Εξαιρέθηκαν από την μελέτη ασθενείς που παρουσίαζαν χρόνια νοσήματα, και ως εκ τούτου άνηκαν σε ομάδες υψηλού κινδύνου για λοίμωξη από τον ιό της γρίπης, όπως: συγγενείς ή άλλες καρδιοπάθειες, χρόνια αναπνευστική νόσο εκτός του βρογχικού άσθματος, σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική νόσο, αιμοσφαιρινοπάθειες, κακοήθειες, συγγενή ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια, συστηματική αγωγή με κορτικοστεροειδή ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Επίσης, εξαιρέθηκαν βρέφη και παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα πριν από τις 36 εβδομάδες κύησης και ήταν κάτω του έτους.

Η διάγνωση της οξείας μέσης ωτίτιδας, βρογχιολίτιδας και βρογχικού άσθματος έγινε σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση του εξετάζοντος παιδιάτρου. Η διάγνωση της πνευμονίας έγινε βάση παθολογικών ευρημάτων στην ακτινογραφία θώρακος.

3.4 Διάγνωση της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης

Για την διάγνωση της γρίπης χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία ταχείας ανίχνευσης Quickvue influenza test (Quidel, San Diego, Ca), σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή. Πρόκειται για μια ανοσοχρωματογραφική μέθοδο (immunochromatographic assay) που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση πρωτεϊνικών αντιγόνων του ιού της γρίπης από εξαιρετικά ευαίσθητα μονοκλωνικά αντισώματα ειδικά για τον ιό. Το δείγμα μπορεί να προέρχεται από ρινικό, ρινοφαρυγγικό επίχρισμα ή ρινικό έκπλυμα και πρέπει να βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου.

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε ρινικό επίχρισμα που λαμβανόταν με βαμβakoφόρο στυλεό. Για την πραγματοποίηση της δοκιμασίας αρχικά,

τοποθετείται σε σωληνίσκο περίπου 340 μ L φυσιολογικού ορού. Στην συνέχεια αφού ληφθεί το δείγμα, τοποθετείται στο παραπάνω διάλυμα και με περιστροφικές κινήσεις αναδεύεται στο σωλήνα για ένα λεπτό. Στην συνέχεια αφαιρείται ο στυλεός και τοποθετείται στο σωληνίσκο η διαγνωστική ταινία που περιέχει μονοκλωνικά αντισώματα για την γρίπη Α και Β. Μετά το πέρας 10 λεπτών εμφανίζεται στην δοκιμαστική ταινία μία μπλε γραμμή εάν η δοκιμασία έγινε σωστά και μία ροζ- κόκκινη γραμμή εάν η δοκιμασία είναι θετική. Με αυτή τη δοκιμασία ανίχνευσης του ιού της γρίπης, δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός υποτύπων γρίπης.

Διάφορες μελέτες αναφέρουν ευαισθησία 85% για τη συγκεκριμένη ανιχνευτική διαδικασία εάν λαμβάνεται ρινοφαρυγγικό επίχρισμα, 78% εάν λαμβάνεται ρινικό επίχρισμα και 69% εάν λαμβάνεται ρινοφαρυγγικό έκπλυμα. Η ειδικότητα είναι ανεξάρτητη του τρόπου λήψης του δείγματος και αναφέρεται στο 97%-98%⁹⁸.

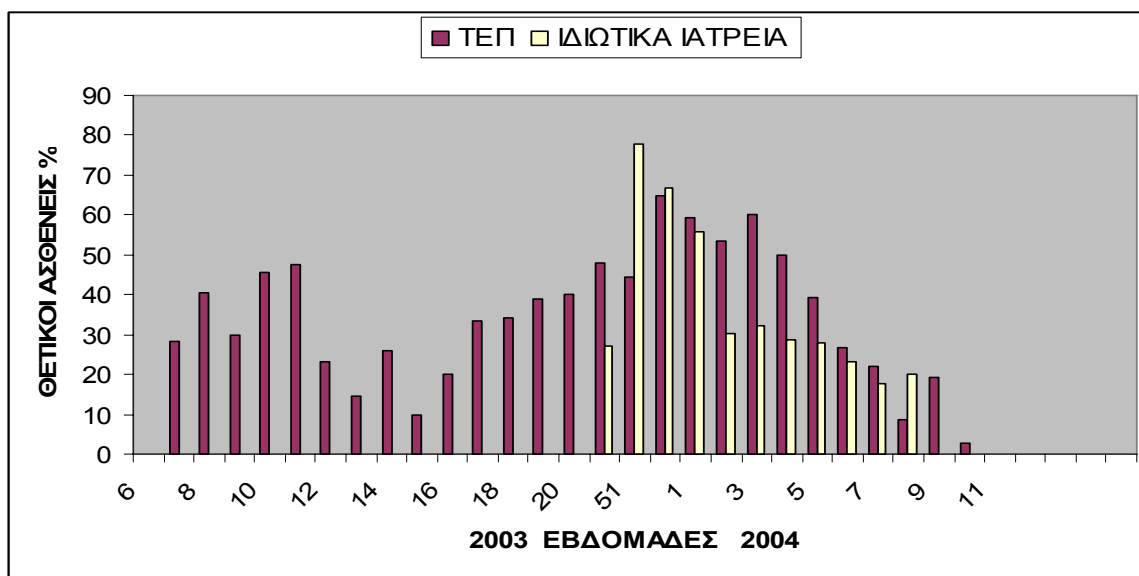
3.5 Στατιστική ανάλυση

Οι συγκρίσεις έγιναν μεταξύ θετικών και αρνητικών για λοίμωξη από τον ιό της γρίπης ασθενών. Οι θετικοί για γρίπη ασθενείς διαχωρίστηκαν και συγκρίθηκαν επιπλέον μεταξύ τους ανά ηλικιακή ομάδα, αξιολογώντας 3 τέτοιες ομάδες: > 6 μηνών έως < 2 ετών, $\geq$ 2ετών έως < 5 ετών και $\geq$ 5 ετών έως < 14 ετών. Στην συνέχεια εκτιμήθηκαν ανάλογα με το εξεταστικό κέντρο (ΤΕΠ ή ιδιωτικά παιδιατρικά ιατρεία), και το έτος ένταξης στην μελέτη. Η δοκιμασία χ^2 ή Fisher και η δοκιμασία one-way ANOVA χρησιμοποιήθηκαν για την σύγκριση των κατηγορικών και ποσοτικών μεταβλητών αντίστοιχα. Ως επίπεδο σημαντικότητας καθορίστηκε το $\alpha=5\%$. Η στατιστική ανάλυση έγινε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα SPSS 11.5.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

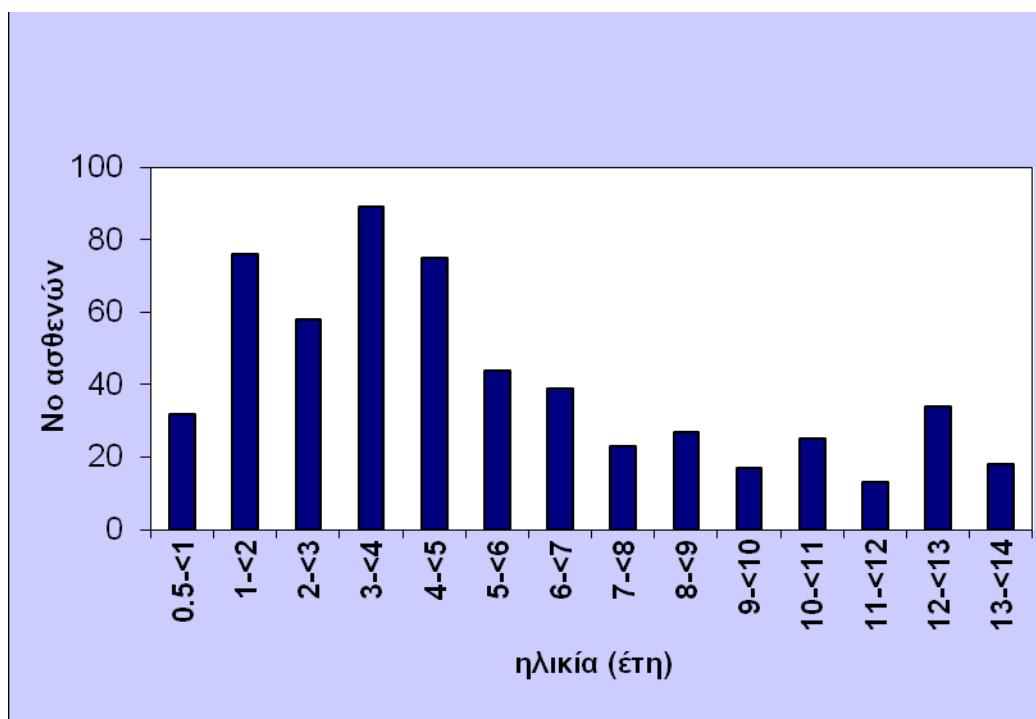
4.1 Η συχνότητα της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης.

Η διάρκεια της ετήσιας επιδημικής έξαρσης της γρίπης ήταν 13 και 14 εβδομάδες αντίστοιχα για κάθε έτος της μελέτη (εικόνα 1. Την πρώτη χρονιά , η εποχή της γρίπης ξεκίνησε την δεύτερη εβδομάδα του Φεβρουαρίου ενώ κατά τη δεύτερη χρονιά τα πρώτα θετικά δείγματα παρουσιάστηκαν τις πρώτες ημέρες του Δεκεμβρίου. Εξετάστηκαν συνολικά 1461 ασθενείς, με πυρετό και συμπτώματα λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος, εκ των οποίων 573 (39,2%) ήταν θετικοί για γρίπη, ενώ 888 (60,7%) ήταν αρνητικοί. Κατά την περίοδο κορύφωσης της επιδημίας, η οποία διήρκεσε και για τα δύο έτη περίπου τέσσερις εβδομάδες, πάνω από 50% των ασθενών που εξετάστηκαν ήταν θετικοί για γρίπη (εικόνα 11.) Την πρώτη περίοδο (2002-2003) 2553 ασθενείς, αναζήτησαν επείγουσα παιδιατρική φροντίδα κατά την διάρκεια της παρουσίας του ερευνητή στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου και 759 (29,7%) από αυτούς πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη (είχαν αναπνευστική λοίμωξη και πυρετό). Εκτιμήθηκαν με δοκιμασία ταχείας ανίχνευσης για την γρίπη 608/759 (80%) ασθενείς, εκ των οποίων 245/608 (41,8%) ήταν θετικοί. Κατά την δεύτερη περίοδο της μελέτης (2003-2004), επισκέφτηκαν το τμήμα επειγόντων περιστατικών 2359 ασθενείς, στην ίδια χρονική περίοδο όπως προηγούμενα, και από αυτούς 946 (40%) παρουσίαζαν εμπύρετη λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος. Εκτιμήθηκαν 854/946 (90%) ασθενείς και 319/854 (37.3%) ήταν θετικοί. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ($p=0.088$) στο ποσοστό λοίμωξης τις δύο συνεχόμενες χρονιές. Υπολογίζεται ότι ποσοστό 13,5% του συνόλου των ασθενών που επισκέφτηκαν το τμήμα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου και το 16,1% αυτών που επισκέφτηκαν τους ιδιώτες παιδιάτρους, κατά την περίοδο επιδημικής έξαρσης της γρίπης και για τα δυο έτη της μελέτης είχε λοίμωξη από τον ιό της γρίπης.



Εικόνα 11. Κατανομή των περιπτώσεων γρίπης σε παιδιά με εμπύρετη λοίμωξη του αναπνευστικού που εξετάστηκαν στα εξωτερικά παιδιατρικά ιατρεία ή σε ιδιωτικά παιδιατρικά ιατρεία κατά την διάρκεια των δύο επιδημιών γρίπης της μελέτης (2002-2004).

Το ποσοστό της λοίμωξης ήταν μικρότερο για τα βρέφη μικρότερα των 2 ετών (108/341, 31,7%), σε σύγκριση με τα παιδιά ηλικίας ≥ 2 ετών και ≤ 5 ετών (222/527, 42%) και εκείνα ≥ 5 ετών (240/578, 41.5%) ($p=0.004$) (εικόνα 12).



Εικόνα 12 . Ηλικιακή κατανομή των θετικών για γρίπη ασθενών.

Η συχνότητα της γρίπης ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ασθενών με εμπύρετη αναπνευστική λοίμωξη που εξετάστηκαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (483/1210, 40%) και στα ιατρεία των ιδιωτών παιδιάτρων (90/252, 35,7%) ($p=0.214$) που συμμετείχαν στην μελέτη.

4.2 Χαρακτηριστικά των ασθενών

Τα χαρακτηριστικά των θετικών και αρνητικών για γρίπη ασθενών αναγράφονται στον πίνακα 1. Οι θετικοί για γρίπη ασθενείς ήταν ηλικιακά μεγαλύτεροι από τους αρνητικούς, ενώ το 60% των παιδιών με γρίπη ήταν κάτω των 5 ετών. Η ηλικιακή κατανομή φαίνεται στην εικόνα 2. Η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης ήταν πιο συχνή στα παιδιά που παρακολουθούσαν σχολείο ή παιδικό σταθμό (πίνακας 12).

Πίνακας 12. Χαρακτηριστικά ασθενών

Χαρακτηριστικά	Γρίπη (+) N= 573	Γρίπη (-) N=888	P value
Ηλικία, μέση $\pm$ ΣΑ (μήνες)	62 $\pm$ 43	55.8 $\pm$ 43.6	0.008
Αγόρια/Κορίτσια	1.4	1.2	0.411
Ιστορικό βρογχικού άσθματος	97 (17%)	162 (18%)	0.514
Παθητικό κάπνισμα	261 (46%)	439 (50%)	0.138
Σχολείο/παιδικός σταθμός	355 (61.5%)	482 (55%)	0.004
παιδικός σταθμός	180 (31.5%)	245 (28%)	0.116
παραμονή στο σπίτι	217 (38%)	402 (45%)	0.005
σχολείο	175 (30.5%)	237 (27%)	0.110
Μέγεθος οικογένειας, μέση $\pm$ ΣΑ	3.7 $\pm$ 0.77	3.7 $\pm$ 0.76	0.530
Αδέρφια, μέση $\pm$ ΣΑ	0.7 $\pm$ 0.83	0.7 $\pm$ 0.76	0.619
Εμβολιασμός για γρίπη			
2002-2003	3/257 (1.2%)	0/352 (0%)	0.173
2003-2004	32/316 (10%)	90/536 (16.8%)	0.007
Πλήρως εμβολιασμένα	3/316 (0.9%)	32/536 (6%)	0.002
Προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών	81 (14%)	178 (20%)	0.004
ΣΑ σταθερή απόκλιση			

Τα παιδιά που ανιχνεύτηκαν θετικά για τον ιό της γρίπης παρουσίαζαν συχνότερα καταβολή δυνάμεων 184/573 (32.1%) σε σχέση με τους αρνητικούς για γρίπη ασθενείς 187/888 (21,1%) ($p=0,000$) και υπνηλία 59/573(10.3%) vs 53/888 (6%) ($p=0.002$). Στην αντικειμενική εξέταση διαφοροποιήθηκαν για την παρουσία εξανθήματος 48/573 (8,4%) vs 39/888 (4,4%) ($p=0,002$) που συχνότερα ήταν αιμορραγικό 27/573 (4.7%) vs 14/888 (1,6%), ($p=0.000$) και ερυθρότητας 515/573 (89.9%) vs 739/888 (83,6%) ($p=0,001$) κατά την επισκόπηση του φάρυγγα. (πίνακας 13)

Πίνακας 13. Κλινικά συμπτώματα και ευρήματα κατά την εξέταση των ασθενών

Συμπτώματα	Γρίπη (+) N=573	Γρίπη (-) N=888	P
Αδυναμία/καταβολή κόπωση	184 (32,1%)	187 (21,1%)	0,000
Εξάνθημα	48 (8,4%)	39 (4,4%)	0,002
Αιμορραγικό	27 (4,7%)	14 (1,6%)	0,000
Υπνηλία	59 (10,3%)	53 (6%)	0,002
Λήθαργος	0 (0%)	1 (0,1%)	0,421
Σίτιση κανονική	191 (33,3%)	333 (37,8%)	0,086
Σίτιση μειωμένη	381 (66,5%)	547 (62%)	0,083
Ερυθρότητα φάρυγγα	515 (89,9%)	739 (83,6%)	0,001
Οίδημα φάρυγγα	53 (9,2%)	81 (9,1%)	0,943
Ενάνθημα φάρυγγα	10 (1,7%)	26 (2,9%)	0,155
Ταχύπνοια	7 (1,2%)	25 (2,8%)	0,041
Εισολκή	3 (0,5%)	18 (2%)	0,018
Είσοδος αέρα καλή	551 (96,2%)	825 (93,2%)	0,017
Εισπνευστικός σιγμός	5 (0,9%)	15 (1,7%)	0,187
Εκπνευστικός συριγμός	40 (7%)	98 (11,1%)	0,009
Υγροί ρόγχοι	43 (7,5%)	133 (15%)	0,000
Συρίττοντες	12 (2,1%)	53 (6%)	0,000
Ρεγχάζοντες	18 (3,1%)	64 (7,2%)	0,001

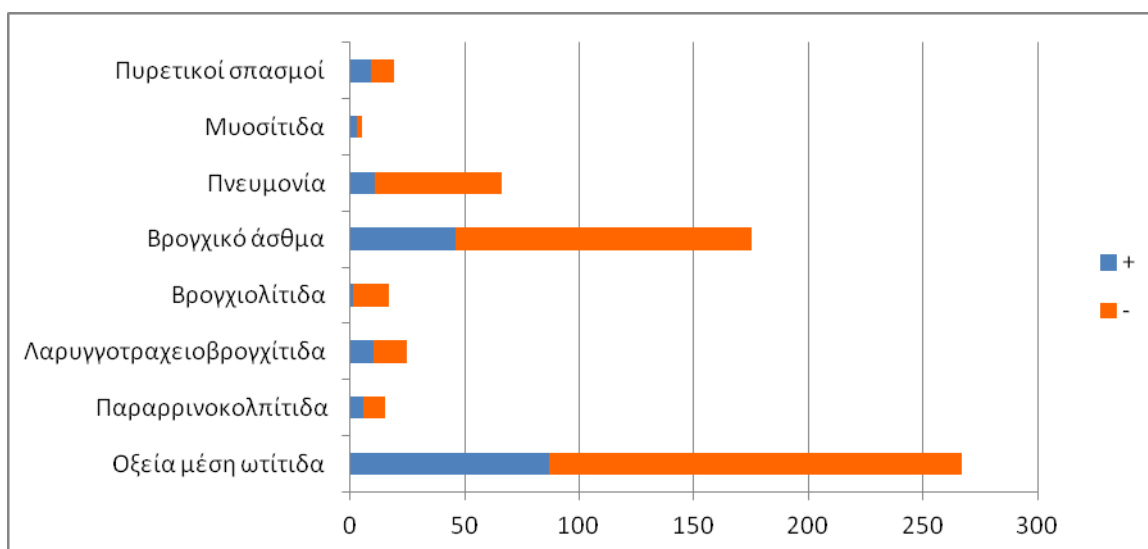
4.3 Επιπλοκές

Οι επιπλοκές των ασθενών με λοίμωξη από τον ιό της γρίπης, που εξετάστηκαν στα εξωτερικά ιατρεία, τόσο κατά την αρχική εκτίμηση όσο και κατά την παρακολούθηση αυτών αναφέρονται στον πίνακα 14. Η οξεία μέση ωτίτιδα ήταν η πιο συχνή επιπλοκή και παρουσιάστηκε στο 15% ασθενών με γρίπη κατά την αρχική εκτίμηση και σε ποσοστό 18.5% κατά την παρακολούθηση. Οξεία μέση ωτίτιδα, βρογχιολίτιδα, βρογχικό άσθμα και πνευμονία ήταν λιγότερο συχνά στα παιδιά με γρίπη (εικόνα 13).

Πίνακας 14. Επιπλοκές σε ασθενείς θετικούς και αρνητικούς για γρίπη

Επιπλοκές	Γρίπη (+)	Γρίπη (-)	P value
	N= 573 (παρακολούθηση, N=392)	N=888 (παρακολούθηση, N=452)	
Οξεία μέση ωτίτιδα	87 (15%) (18.5%) ^α	180 (20%) (26.5%)	0.014
Παραρρινοκολπίτιδα	6 (1%) (2.2%)	9 (1%) (1.5%)	0.950
Λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα (Croup)	10 (1.7%) (3%)	15 (1.7%) (1.6%)	0.936
Βρογχιολίτιδα	1 (0.2%) (0.3%)	16 (1.8%) (2.7%)	0.005
Βρογχικό άσθμα	46 (8%) (10.3%)	129 (14.5%) (18.2%)	<0.001
Πνευμονία	11 (1.7%) (3%)	55 (6.2%) (8%)	<0.001
Μυοσίτιδα	3 (0.5%) (1%)	2 (0.2%) (0.2%)	0.340
Πυρετικοί σπασμοί	9 (1.6%) (1.5%)	10 (1.1%) (1.3%)	0.464

^α τα νούμερα στην παρένθεση στην δεύτερη γραμμή αντιστοιχούν στο συνολικό ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν την συγκεκριμένη επιπλοκή κατά την παρακολούθηση



Εικόνα 10 Επιπλοκές σε ασθενείς θετικούς και αρνητικούς για γρίπη

Περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων, λαμβάνοντας υπ' όψιν μόνο τους θετικούς για γρίπη ασθενείς και αξιολογώντας τους κατά ηλικιακή ομάδα έδειξε ότι οξεία μέση ωτίτιδα παρουσιάζουν συχνότερα τα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών (20/74, 27%) και εκείνα ηλικίας ≥ 2 και < 5 ετών (35/153, 23%) σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα παιδιά ≥ 5 και < 14 ετών (17/154, 10.3%) ($p=0.001$) Ακόμη μία σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε συγκρίνοντας τις παραπάνω ομάδες όσον αφορά την συχνότητα croup (οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας) η οποία ήταν συχνότερη στα μικρότερης ηλικίας παιδιά (8%, 2% και 0.6%, αντίστοιχα) ($p=0.002$) (πίνακας 15).

Πίνακας 15. Συγκριτικά αποτελέσματα μεταξύ ηλικιακών ομάδων.

	Γρίπη (+) N= 573	Γρίπη (-) N=888	P value
Οξεία μέση ωτίτιδα			
1. >6μην <2 ετών	1. 20 (27,8%)	1.33 (41,5%)	1. 0,061
2. ≥2ετών <5 ετών	2. 35 (22,6%)	2. 52 (31,5%)	2. 0,073
3. ≥5ετών < 14ετών	3. 17 (10,5%)	3. 17 (10,5%)	3. 0,453
			4. 0,001
Λαρυγγίτιδα			
1. >6μην <2 ετών	1. 6 (8, 3%)	1. 4 (3, 8%)	1. 0,195
2. ≥2ετών <5 ετών	2. 3 (1, 9%)	2. 4 (2, 4%)	2. 0,765
3. ≥5ετών < 14ετών	3. 1 (0, 6%)	3. 1 (0, 6%)	3.0,956
			4. 0,002
Αντιβιοτικά			
1. >6μην <2 ετών	1. 35 (48,6%)	1. 57 (53,8%)	1. 0,402
2. ≥2ετών <5 ετών	2. 66 (42,9%)	2.110 (66,7%)	2. 0,000
3. ≥5ετών < 14ετών	3. 52 (32,5%)	3. 90 (51,7%)	3. 0,000
			4. 0,027
Αντιβηχικά			
1. >6μην <2 ετών	1. 22 (30,6%)	1. 33 (31,1%)	1. 0,935
2. ≥2ετών <5 ετών	2. 69 (44,5%)	2. 51 (30,9%)	2. 0,012
3. ≥5ετών < 14ετών	3. 3. 83 (51,2%)	3. 73 (41,7%)	3. 0,080
			4. 0,017

Στα ιδιωτικά παιδιατρικά ιατρεία παρουσιάστηκαν περισσότερα περιστατικά βρογχικού άσθματος (14/90, 15,5%) σε σύγκριση με τα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου (32/483, 6,6%) ($p=0.004$). Καμία άλλη στατιστικά σημαντική διαφορά δεν υπήρξε όταν τα στοιχεία αναλύθηκαν κατά ηλικία, έτος και χώρο εξέτασης των μικρών ασθενών.

4.4 Παρακολούθηση των ασθενών.

Η μέση διάρκεια των συμπτωμάτων των θετικών για γρίπη ασθενών ήταν 8,4 ημέρες και ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από τους αρνητικούς ασθενείς 7,3 ημέρες ($p=0,002$). (πίνακας 16.) Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά της μέσης διάρκειας απουσίας από το σχολείο ή τον παιδικό σταθμό ανάμεσα στις δύο ομάδες. Ο κάθε ασθενής με γρίπη χρειάστηκε 1,36 ιατρικές επισκέψεις κατά την διάρκεια της νόσου. Εισαγωγή στο νοσοκομείο χρειάστηκαν 5,4% των παιδιών με γρίπη και 7,7% αυτών με άλλες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος ($p=0,264$). (Πίνακας 4) Μετά την αρχική εκτίμηση, χορηγήθηκαν συχνά αντιβιοτικά (18,5%) στους θετικούς ασθενείς και ο κυριότερος λόγος ήταν η οξεία μέση ωτίτιδα. Άλλα φάρμακα όπως βρογχοδιασταλτικά, εισπνεόμενα και συστηματικά κορτικοστεροειδή συνταγογραφήθηκαν κατά την παρακολούθηση των θετικών για γρίπη ασθενών σε ποσοστά 9,8%, 2,8% και 1% αντίστοιχα. Αντιβιοτικά και άλλα φάρμακα χορηγήθηκαν αντίστοιχα, πολύ συχνότερα στους αρνητικούς για γρίπη ασθενείς (33%, 19%, 9% και 2% , $p<0.001$). (Πίνακας 4)

Κατά την παρακολούθηση που έγινε μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας από ερευνητή της μελέτης διαπιστώθηκε ότι 40% των παιδιών με γρίπη έλαβε τελικά αντιβιοτικά πριν, κατά την διάρκεια ή και μετά την αρχική εκτίμηση (πίνακας 4). Χορηγήθηκαν επίσης αντιβηχικά, βρογχοδιασταλτικά, εισπνεόμενα και συστηματικά κορτικοστεροειδή σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών.

Πίνακας 16. Παρακολούθηση ασθενών

Χαρακτηριστικά	Γρίπη (+) N=392	Γρίπη (-) N=452	P
Διάρκεια συμπτωμάτων, μέση $\pm$ ΣΑ, ημέρες	8.4 $\pm$ 5.7	7.3 $\pm$ 4.44	0.002
Απουσία από το σχολείο, μέση $\pm$ ΣΑ, ημέρες	5.24 $\pm$ 5.5	5.92 $\pm$ 5.1	0.302
Απουσία από τον παιδικό σταθμό, μέση $\pm$ ΣΑ, δημέρες	9.25 $\pm$ 8.19	7.57 $\pm$ 6.2	0.069
Αριθμός ιατρικών επισκέψεων	1.36 $\pm$ 0.96	1.27 $\pm$ 0.521	0.078
Εισαγωγή στο νοσοκομείο	21 (5.4%)	35 (7.7%)	0.258
Αντιβιοτικά	153 (39.5%)	260 (57.6%)	<0.0001
Βρογχοδιασταλτικά	52 (13.3%)	120 (26.5%)	<0.0001
Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	21 (5.4%)	68 (15%)	<0.0001
Συστηματικά κορτικοστεροειδή	8 (2%)	8 (1.8%)	0.772
Αντιβηχικά	216 (55.4%)	295 (65.3%)	0.003
Εργαστηριακές εξετάσεις	46 (11.7%)	46 (10%)	0.469
Α/α θώρακος	58 (14.8%)	84 (18%)	0.142

ΣΑ σταθερή απόκλιση

Ανάλυση των αποτελεσμάτων κατά ηλικιακή ομάδα έδειξε ότι αντιβιοτικά χορηγήθηκαν συχνότερα στα μικρότερα των 2 ετών (35/73, 48%) και σε εκείνα ≥ 2 και <5 ετών ((66/151, 43.7%), συγκρινόμενα με τα μεγαλύτερα παιδιά (53/162, 32.7%) ($p=0.027$). Αντιβηχικά φάρμακα χορηγήθηκαν λιγότερο στα μικρότερα παιδιά (22/51, 30%) σε σύγκριση με τα παιδιά ηλικίας ≥ 2 έως <5 ετών (69/152, 45.4%) και τα μεγαλύτερα παιδιά (82/164, 50%), ($p=0.017$). (πίνακας 3) Βρογχοδιασταλτικά, συστηματικά κορτικοστεροειδή και αντιβηχικά φάρμακα συνταγογραφήθηκαν περισσότερο στα ιδιωτικά παιδιατρικά ιατρεία. Κανένας από τους 90 ασθενείς θετικούς για γρίπη που εξετάστηκαν στα ιδιωτικά ιατρεία δεν χρειάστηκε εισαγωγή στο νοσοκομείο, σε αντίθεση με τους 21/302 (6.8%) των ασθενών που εκτιμήθηκαν στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου όπου και τελικά νοσηλεύθηκαν.(πίνακας 16)

4.5 Συνέπειες της γρίπης στις οικογένειες των ασθενών.

Για κάθε παιδί που αρρώστησε από γρίπη, οι γονείς έχασαν 1,34 ημέρες εργασίας. (πίνακας 17) Η διάρκεια της γονεϊκής απουσίας από την εργασία ήταν ίδια για τους θετικούς και αρνητικούς για γρίπη ασθενείς. Η δευτερογενής λοίμωξη του αναπνευστικού ήταν συχνότερη στα μέλη των οικογενειών των θετικών για γρίπη ασθενών (58,2% vs 40%, $p<0,001$) Οι διαφορές ήταν σημαντικές για τους γονείς (πατέρας 21,9% vs 11,8% $p<0,001$ μητέρα 27,2% vs 14,4% $p<0,001$) άλλα όχι για τα αδέλφια (35,3% vs 34% $p=0,734$). Η συχνότητα ιατρικής επίσκεψης και χορήγησης αντιβιοτικών ήταν συχνότερη στις οικογένειες των ασθενών που ήταν θετικοί για γρίπη. Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος εμφάνισαν συχνότερα τα αδέλφια των θετικών ασθενών που ήταν μικρότερα από 5 ετών (44/141 αδέλφια, 31,2%) σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα (24/128, 18,8%) ($p=0.003$).

Πίνακας 17. Συνέπειες της γρίπης στις οικογένειες των ασθενών

	Γρίπη (+) N= 392	Γρίπη (-) N=452	P value
Γονική απουσία από την εργασία ^α	1.34±3.05	1.30±3.13	0.866
Λόγω νόσο του ιδίου	0.36 ± 1.242	0.33± 1.772	0.768
Οικογένειες με ένα γονιό απών για >1 ημέρα			
Μελή της οικογένειας που νόσησαν ^β			
Αδέλφια	68/269 (25.3%)	66/325 (20.3%)	0.149
Μητέρα	66/392 (16.8%)	37/452 (8.2%)	<0.0001
Πατέρας	49/392 (12.5%)	34/452 (7.5%)	0.015
Σύνολο μελών της οικογένειας με ΑΛ	183/1053 (17.4%)	137/1229(11.1%)	<0.0001
Οικογένειες με ≥ 1 μέλος που νόσησε ^β	133 (34%)	93 (20.6%)	<0.0001
Ιατρικές επισκέψεις για ≥ 1 μέλος ^β	87 (22.2%)	51 (11.3%)	<0.0001
Αντιβιοτικά για ≥ 1 μέλος ^β	46 (11.7%)	31 (6.9%)	0.014
Εισαγωγή για ≥ 1 μέλος ^β	3 (0.8%)	2 (0.4%)	0.821

^α για την φροντίδα του παιδιού που νόσησε

^β μέλος της οικογένειας που νόσησε με λοίμωξη αναπνευστικού μετά το παιδί

ΑΛ, λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή την προοπτική μελέτη, όπου η διάγνωση της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης τεκμηριώθηκε εργαστηριακά, οι συνέπειες της λοίμωξης στα παιδιά και τις οικογένειες τους στην κοινότητα καθώς και η επιβάρυνση από αυτή του συστήματος υγείας. Σημαντικός αριθμός παιδιών που εξετάστηκαν τόσο στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου όσο και στα ιδιωτικά ιατρεία παιδιάτρων που συμμετείχαν εντάχθηκαν στην μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε για δύο συνεχόμενα έτη. Αν και οι δύο περίοδοι γρίπης που εκτιμήθηκαν χαρακτηρίστηκαν ως ήπιας βαρύτητας αποδείχθηκε ότι η λοίμωξη από γρίπη προκαλεί σημαντική νοσηρότητα στα παιδιά και στις οικογένειες τους καθώς και στην κοινωνία γενικότερα. Η διάρκεια της επιδημικής έξαρσης της γρίπης ήταν 13-14 εβδομάδες. Κατά την περίοδο αυτή το 40% των εμπύρετων λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 14 ετών που χρειάστηκαν ιατρική φροντίδα, οφειλόταν στον ιό της γρίπης. Αυτό το ποσοστό αντιπροσωπεύει το 13.5% του συνόλου των ασθενών που αναζήτησαν παιδιατρική φροντίδα για οποιοδήποτε λόγο τη συγκεκριμένη περίοδο. Κατά τη διάρκεια των τεσσάρων εβδομάδων κορύφωσης της ετήσιας επιδημίας γρίπης υπολογίζεται ότι περισσότερο από το 50% των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος οφείλονται σε γρίπη και αυτό αντιστοιχεί στο 25% του συνόλου των επισκέψεων στα εξωτερικά ιατρεία. Αυτά τα ποσοστά αντικατοπτρίζουν τόσο τις επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου όσο και εκείνες στα ιδιωτικά ιατρεία. Σε προηγούμενες μελέτες επιτήρησης είχε υπολογιστεί ποσοστό 24%-35% επισκέψεων στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου λόγω γρίπης, για παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών κατά την διάρκεια του χειμώνα⁹⁹. Ακόμη και αν μαζί με τον ιό της γρίπης κυκλοφορούν ταυτόχρονα και άλλοι ιοί φαίνεται ότι κυριαρχεί ο ιός της γρίπης και είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας των ασθενών που επισκέπτονται τα εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων, κυρίως κατά την διάρκεια των τεσσάρων εβδομάδων έξαρσης της νόσου. Μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με γρίπη έχει ανάγκη νοσηλείας, περίπου 5%, γεγονός που υποστηρίζει την υπόθεση ότι η νοσηρότητα που σχετίζεται με τον ιό της γρίπης αφορά κυρίως τους εξωτερικούς ασθενείς.

Η πραγματική επίπτωση της γρίπης ίσως έχει υποεκτιμηθεί στη δική μας μελέτη. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από παιδιά με πυρετό και τουλάχιστον ένα σύμπτωμα από το αναπνευστικό σύστημα. Είναι πιθανό το ποσοστό νοσηρότητας να ήταν μεγαλύτερο από αυτό που αποδόθηκε τελικά στην γρίπη εάν είχαν εκτιμηθεί και απύρετοι ασθενείς με συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα¹⁰⁰. Επιπλέον, περισσότερα περιστατικά θα μπορούσαν να έχουν διαγνωστεί εάν αντί για μία δοκιμασία ταχείας ανίχνευσης αντιγόνου είχε χρησιμοποιηθεί κάποια περισσότερο ευαίσθητη δοκιμασία, όπως η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR). Σε πέντε πρόσφατες μελέτες, η μέση ευαισθησία της διαγνωστικής δοκιμασίας που χρησιμοποιήσαμε (QuickView Influenza Test) ήταν 79.2% συγκρινόμενο με καλλιέργειες (από 74% έως 95%), και η μέση ειδικότητα ήταν 91.9% (από 76 έως 98%)¹⁰¹. Η ευαισθησία της PCR είναι ακόμη μεγαλύτερη αν συγκριθεί με καλλιέργειες¹⁰². Επίσης, ο ιός της γρίπης μπορεί να μην ανιχνεύεται πια στο ρινοφαρυγγικό επίχρισμα με καμία από τις ως άνω μεθόδους, εάν έχουν παρέλθει αρκετές ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων και ο ασθενής προσέρχεται για εξέταση λόγω κάποιας επιπλοκής. Σε μία μελέτη όπου επιπλέον της καλλιέργειας του ιού χρησιμοποιήθηκε και ανοσολογικός έλεγχος το ποσοστό νόσου σχετικής με τη γρίπη αυξήθηκε κατά μέσο όρο κατά 75% σε διάφορες ηλικιακές ομάδες παιδιών μικρότερων των 5 ετών^{103,104}. Τέλος, το αποτέλεσμα των θετικών δοκιμασιών ίσως ήταν μεγαλύτερο εάν είχε ληφθεί ρινοφαρυγγικό επίχρισμα αντί για ρινικό.

Οι ασθενείς που ελέχθηκαν θετικοί για γρίπη ήταν μεγαλύτερης ηλικίας από τους αρνητικούς και πιθανότερα παρακολουθούσαν σχολείο ή παιδικό σταθμό. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το 60% όλων των ασθενών ήταν κάτω των 5 ετών, ως εκ τούτου ο εμβολιασμός αυτής της ηλικιακής ομάδας με ένα αποτελεσματικό εμβόλιο ίσως είναι η καλύτερη τακτική για τον περιορισμό της νοσηρότητας λόγω γρίπης και της χρήσης των αντιβιοτικών στην κοινότητα.

Η πιο συχνή επιπλοκή της λοίμωξης από γρίπη ήταν η οξεία μέση ωτίτιδα σε ποσοστό 18%, ακολουθούμενο από την κρίση βρογχικού άσθματος σε ποσοστό 10.3%, στα παιδιά που εξετάστηκαν στα εξωτερικά ιατρεία. Αυτά τα αποτελέσματα είναι συμβατά με αποτελέσματα άλλων σύγχρονων μελετών που αφορούν εξωτερικούς ασθενείς. Στους αρνητικούς για γρίπη ασθενείς εμφανίστηκαν συχνά οξεία μέση ωτίτιδα, αλλά και βρογχολίτιδα, βρογχικό άσθμα και πνευμονία γεγονός που καταδεικνύει ότι και άλλα παθογόνα, όπως ο

αναπνευστικός συγκυτιακός ιός και οι ρινοϊοί μπορούν να παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία επιπλοκών ενώ η γρίπη δεν είναι ο πρωταρχικός παράγοντας γι' αυτό. Ωστόσο, η λοίμωξη από το ιό της γρίπης ευθύνεται για το 33% των περιπτώσεων οξείας μέσης ωτίτιδας, 40% αυτών με λαρυγγίτιδα/λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα,, 25% του βρογχικού άσθματος και 17% των επεισοδίων πνευμονίας όπως αυτά διεγνώσθησαν στους ασθενείς που επισκέφτηκαν τα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου κατά τις 13-14 εβδομάδες όπου διήρκησε η εποχική έξαρση γρίπης τα δύο συνεχόμενα έτη της μελέτης. Το ποσοστό των περιστατικών οξείας μέσης ωτίτιδας που αποδίδονται στη γρίπη είναι ανάλογο με τη μείωση της τάξεως 32-36% που παρατηρήθηκε χρησιμοποιώντας το τριδύναμο αδραντοποιημένο εμβόλιο γρίπης στους παιδικούς σταθμούς^{105,106} και με την μείωση της τάξεως 30% της εμπύρετης μέσης ωτίτιδας σε παιδιά ηλικίας 15-71 μηνών¹⁰⁷ που εμβολιάστηκαν με το εμβόλιο γρίπης που περιέχει ζώντες εξασθενημένους ιούς. Στην ομάδα των θετικών για γρίπη ασθενών τα περισσότερα περιστατικά οξείας μέσης ωτίτιδας (76%) και 9/10 περιπτώσεις λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας αφορούσαν παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών.

Η λοίμωξη από γρίπη ήταν συνυφασμένη με την υπερβολική και συχνά αδικαιολόγητη χρήση αντιμικροβιακών. Στην παρούσα μελέτη υπολογίστηκε ότι ποσοστό περίπου 40% των θετικών για γρίπη ασθενών έλαβε αντιβιοτικά κατά την διάρκεια της νόσου. Το συχνότερο αίτιο για δικαιολογημένη χρήση αντιβιοτικών ήταν η οξεία μέση ωτίτιδα. Αν και το ποσοστό των θετικών για γρίπη ασθενών που έλαβαν αντιβιοτικά ήταν μικρότερο συγκρινόμενο με τους αρνητικούς για γρίπη ασθενείς, η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης ήταν ο λόγος για τον οποίο έλαβαν αντιβιοτικά το 37% των ασθενών που εξετάστηκαν στα εξωτερικά ιατρεία με συμπτώματα εμπύρετης λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος κατά την περίοδο της μελέτης. Αυτό είναι συμβατό με αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, που είχαν ως αντικείμενο τις συνέπειες της γρίπης στη χρήση των αντιβιοτικών σε εξωτερικούς ασθενείς.^{53,54} Η πραγματική χρήση των αντιβιοτικών ίσως ήταν ακόμη μεγαλύτερη εάν δεν χρησιμοποιούταν στα εξωτερικά ιατρεία η δοκιμασία ταχεία ανίχνευσης αντιγόνου για τη γρίπη, το αποτέλεσμα της οποίας σίγουρα επηρέαζε την τελική απόφαση του εξετάζοντος ιατρού¹⁰⁸.

Εκτός από την σημαντική νοσηρότητα για τα ίδια, τα παιδιά αποτελούν τη σημαντικότερη πηγή μετάδοσης της γρίπης στην κοινότητα, συμπεριλαμβαν-

νομένων των ευάλωτων ηλικιωμένων που παρουσιάζουν τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από γρίπη. Η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης στον παιδικό πληθυσμό έχει σημαντική κοινωνικο-οικονομική επιβάρυνση για την οικογένεια αλλά και την κοινωνία ευρύτερα κυρίως λόγω της αρνητικής επίδρασης στην παραγωγικότητα που έχει η γονεϊκή απουσία από την εργασία. Η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης είχε σοβαρό αντίκτυπο τις οικογένειες των ασθενών που νόσησαν. Η δευτερογενής λοίμωξη υπολογίστηκε στο 17% στις οικογένειες των παιδιών με γρίπη, ποσοστό συγκρίσιμο με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών^{109,110}. Δευτερογενής αναπνευστική λοίμωξη εκδηλώθηκε συχνότερα στις οικογένειες των παιδιών με γρίπη σε σύγκριση με αυτά που είχαν λοίμωξη από άλλους ιούς. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η γρίπη εξαπλώνεται πιο εύκολα στο ενδοοικογενειακό περιβάλλον από άλλες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Για κάθε ασθενή με γρίπη χάθηκαν κατά μέσο όρο 1.34 ημέρες εργασίας για την φροντίδα του άρρωστου παιδιού και 0.36 ημέρες εργασίας λόγω ασθένειας του ίδιου του γονιού.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης μας αποδεικνύουν ότι η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης είναι η κύρια αιτία εμπύρετη λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος για τα παιδιά στη κοινότητα, τουλάχιστον κατά την διάρκεια της εποχιακής έξαρσης της γρίπης κάθε χρόνο, και συσχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και αυξημένη χρήση αντιβιοτικών. Μόνο μικρό ποσοστό των παιδιών που νοσούν εισάγονται στο νοσοκομείο, γεγονός που υποστηρίζει την άποψη ότι το μεγάλο φορτίο της νόσου αφορά τους εξωτερικούς ασθενείς. Η λοίμωξη έχει σοβαρή επίπτωση στο οικογενειακό περιβάλλον των μικρών ασθενών προκαλώντας επιπλέον κρούσματα, ιατρικές επισκέψεις, χρήση αντιβιοτικών και χαμένες εργατοώρες για τους γονείς.

Σταθμίζοντας τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα του εμβολιασμού κατά της γρίπης αξίζει να σημειωθεί ότι τα μικρά παιδιά είναι περισσότερο ευάλωτα καθώς η απουσία οποιασδήποτε προηγούμενης έκθεσης στον ιό και ανάπτυξης ανοσίας έναντι των ιών της γρίπης τα θέτει σε κίνδυνο σοβαρής νόσου κατά τη διάρκεια των πρώτων εποχιακών εξάρσεων που αντιμετωπίζουν. Η κατάσταση αυτή είναι σε κάποιο βαθμό συγκρίσιμη με εκείνη των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας κατά τη διάρκεια εμφάνισης μιας πανδημίας όπου δεν έχουν καμία προηγούμενη ανοσία. Σε ένα πρόσφατο κύριο άρθρο αναφέρεται ότι κάθε ετήσια έξαρση γρίπης είναι μια πανδημία για τα μικρότερα παιδιά¹¹¹.

Ο εμβολιασμός των παιδιών μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης της γρίπης μεταξύ άλλων ηλικιακών ομάδων¹¹²⁻¹¹⁵. Η εμπειρία από την Ιαπωνία κατά τη διάρκεια του 25-ετούς προγράμματος εμβολιασμού των μαθητών, έδειξε ότι το πρόγραμμα ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικό στη μείωση της θνησιμότητας που αποδίδεται στην πνευμονία ως επιπλοκή της λοίμωξης από γρίπη στους ηλικιωμένους, αλλά και ότι όταν το πρόγραμμα εμβολιασμού διακόπηκε, η θνησιμότητα αυξήθηκε ταχύτατα¹¹⁶. Τυχαίοποιημένες μελέτες σε απομονωμένες κοινότητες στον Καναδά έδειξαν ότι ο εμβολιασμός των παιδιών και των εφήβων μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης της γρίπης κατά περίπου 60% μεταξύ των ανεμβολίαστων ατόμων¹¹⁷. Σύμφωνα με ένα δυναμικό μοντέλο μετάδοσης, ο εμβολιασμός του 50% των παιδιών ηλικίας 2-18 ετών στην Αγγλία και την Ουαλία θα αποτρέψει 2,3 εκατομμύρια λοιμώξεις από γρίπη κάθε χρόνο σε αυτή την ηλικιακή ομάδα και επιπλέον 3 εκατομμύρια περιπτώσεις σε άλλες ηλικιακές ομάδες, ως αποτέλεσμα έμμεσης προστασίας¹¹⁸.

Στις μέρες μας λίγες μελέτες έχουν εκτιμήσει τη σχέση κόστους προς όφελος στην Ευρώπη ώστε να καθοδηγήσουν τη λήψη αποφάσεων σε αυτόν τον τομέα. Ακόμη και όταν αυτά τα στοιχεία υπάρχουν για μια χώρα, ομοίως, τα αποτελέσματα μπορεί να μην είναι άμεσα εφαρμόσιμα, σε μια γειτονική χώρα, λόγω των σημαντικών διακυμάνσεων του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης και άλλων παραγόντων μεταξύ των διαφόρων ευρωπαϊκών χωρών.

Μέχρι σήμερα, η πιο ολοκληρωμένη ευρωπαϊκή ανάλυση κόστους προς όφελος του εμβολιασμού κατά της γρίπης υγιών παιδιών πραγματοποιήθηκε στη Φινλανδία πριν από την απόφαση να συμπεριληφθεί το εμβόλιο κατά της γρίπης στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού για παιδιά ηλικίας 6-35 μηνών¹¹⁹. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο εμβολιασμός σε όλα τα παιδιά έως 13 ετών αποφέρει οικονομικό όφελος, ακόμα και όταν ο αντίκτυπος έμμεσου οφέλους, όπως η μειωμένη μετάδοση της γρίπης στην οικογένεια και την ευρύτερη κοινότητα αποκλειστεί από τους υπολογισμούς. Για παράδειγμα, ο εμβολιασμός των παιδιών <3 ετών στη Φινλανδία αναμένεται να αποδώσει ετήσια εξοικονόμηση 1,7 εκατ. € από τις υπηρεσίες υγείας και € 2,8 εκατομμύρια από την κοινωνία ευρύτερα.

Ερευνητές στην Ιταλία και την Ισπανία έχουν αξιολογήσει τη σχέση κόστους προς όφελος του εμβολιασμού κατά της γρίπης στην παιδική ηλικία χρησιμοποιώντας μελέτες με διαφορετικό σχεδιασμό. Στην Ιταλία, στη διάρκεια

μιας κλινικής δοκιμής ενός εμβολίου κατά της γρίπης υπολογίστηκε ότι προκύπτει καθαρή εξοικονόμηση 131 € για κάθε εμβολιασμένο παιδί¹²⁰. Περαιτέρω ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, ο εμβολιασμός κατά της γρίπης των παιδιών 6-24 και 6-60 μηνών θα κοστίσει 13.333 και 10.000 ευρώ αντίστοιχα¹²¹. Στην Ισπανία, μια ανάλυση του κόστους προς το όφελος του εμβολιασμού των παιδιών 3-14 ετών που πραγματοποιήθηκε το φθινόπωρο κατά τη διάρκεια της ετήσιας εξέτασης τους εκτιμά ότι, από κοινωνική σκοπιά, ο εμβολιασμός θα μπορούσε να οδηγήσει σε πρόσθετη εξοικονόμηση ύψους 0,80 ανά ευρώ που επενδύεται¹²².

Παρά την ένδεια της επίσημης σχέσης κόστους-οφέλους των αναλύσεων του εμβολιασμού κατά της γρίπης στην Ευρώπη, τα διαθέσιμα στοιχεία φαίνεται να δείχνουν ότι ο εμβολιασμός των παιδιών θα μπορούσε πιθανότατα εξοικονομήσει κόστος ή θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως μια χαμηλού κόστους παρέμβαση για να επιτευχθούν σημαντικά οφέλη για την υγεία των παιδιών στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες.

Εκτός από τις αμφιβολίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των εμβολίων κατά της γρίπης και αβεβαιότητες σχετικά με τη σχέση κόστους προς όφελος του εμβολιασμού των παιδιών, υπάρχουν πολλοί άλλοι παράγοντες που μπορούν να περιορίσουν την διεύρυνση των συστάσεων εμβολιασμού. Ο κύριος λόγος για τη μεγάλη ποικιλία των εμβολιαστικών προγραμμάτων μεταξύ των διαφόρων ευρωπαϊκών χωρών είναι ότι κάθε χώρα είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία δικού της προγράμματος. Παρά το γεγονός ότι το ECDC εκδίδει ορισμένες κατευθυντήριες οδηγίες και ο Π.Ο.Υ. ασχολείται με την αποτελεσματική υλοποίηση του προγράμματος εμβολίων και τον έλεγχο των λοιμωδών νοσημάτων στην ευρύτερη περιοχή της Ευρώπης, η αρχή για την πολιτική ανοσοποίησης στην παιδική ηλικία δεν έχει κεντρική βάση. Αυτή η πολυπλοκότητα μεταξύ των χωρών, των οποίων τα επίπεδα ανάπτυξης των μηχανισμών για τη συλλογή και την αξιολόγηση στοιχείων είναι ετερογενή, οδηγεί στις διαφορετικές πολιτικές εμβολιασμού μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών. Αναπόφευκτα, η προτεραιότητα που δίνεται στο θέμα αυτό, μεταξύ πολλών άλλων που ανταγωνίζονται την προσοχή των υγειονομικών φορέων, επηρεάζεται από τα επίπεδα ενδιαφέροντος, γνώσης και ευαισθητοποίηση των τοπικών ιατρικών και δημόσιων ειδικών υγείας.

Η πανδημία του 2009 από το στέλεχος H1N1, αποδείχθηκε λιγότερο σοβαρή, από άποψη νοσηρότητας και θνησιμότητας από ό, τι αρχικά υπήρχε

φόβος. Παρ' όλα αυτά υπήρχε υψηλό επίπεδο ευαισθητοποίησης του κοινού, και η σχετική ηπιότητα της πανδημίας μπορεί να είχε συνέπειες για την τρέχουσα στάση της κοινής γνώμης απέναντι στη γρίπη και τη σημασία ανάγκης πρόληψης μέσω του εμβολιασμού, η οποία διαφέρει πιθανότατα σε όλη την Ευρώπη. Γενικότερα, λόγω των χαμηλών ποσοστών θνησιμότητα που σχετίζεται με τη γρίπη στα παιδιά, η επίπτωση της γρίπης είναι συχνά υποτιμημένη όχι μόνο από τους γονείς, αλλά και από τους επαγγελματίες υγείας. Η απουσία δυνατότητας πρόβλεψης της εξέλιξης των ιών της γρίπης δεν θα πρέπει να αφήνει περιθώρια για εφησυχασμό για πιο σοβαρές πανδημίες στο μέλλον, είναι σημαντικό να εκτιμήσουμε ότι η μεγαλύτερη επίπτωση της γρίπης στα παιδιά δεν οφείλεται στις σπάνια εμφανιζόμενες πανδημίες αλλά στις ετήσιες επιδημίες. Αν ο ιός της γρίπης ήταν ένας νεοαναδυόμενος ιός, θα υπήρχε πολύ μεγαλύτερο αίτημα του κοινού για επείγουσα πρόληψη μέσω εμβολιασμού¹²³.

Κάθε ιατρική κοινότητα πρέπει να εξετάσει αντικειμενικά όλα τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την επίπτωση της γρίπης στα παιδιά και την κοινότητα γενικότερα, και να αξιολογεί τα νέα στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των εμβολίων κατά της γρίπης στα παιδιά, όταν αυτά είναι διαθέσιμα. Οι συστάσεις για τον εμβολιασμό των παιδιών κατά της γρίπης θα πρέπει να επαναξιολογηθούν σε κάθε ευρωπαϊκή χώρα υπό το φως όλων των νεότερων στοιχείων και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας που προκύπτει από αναλύσεις που διεξάγονται ειδικά σε κάθε χώρα.

Τα σημερινά εμβόλια κατά της γρίπης απέχουν μακράν από το τέλειο, καλύτερα εμβόλια που θα προστατεύουν από μείζονες και ελάσσονες αντιγονικές μεταβολές των κυκλοφορούντων στελεχών γρίπης είναι ευπρόσδεκτα κυρίως για τα παιδιά. Αν και η αναζήτηση για αυτά τα επαναστατικά εμβόλια κατά της γρίπης βρίσκεται σε εξέλιξη, είναι απίθανο να γίνουν διαθέσιμα στο εγγύς μέλλον¹²⁴. Ως εκ τούτου, το θεμελιώδες σημερινό ερώτημα είναι ένα: είναι σήμερα σωστό να προσφέρουμε (ή για τον ίδιο λόγο να αρνηθούμε) σε όλα τα παιδιά ένα αρκετά αξιόπιστο, αν και ατελές εμβόλιο με ένα καλό προφίλ ασφαλείας και μικρό κόστος, το οποίο αναμένεται να μειώσει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα μιας κοινής ασθένειας που επηρεάζει σχεδόν όλα τα παιδιά, σε λίγα από τα οποία, αν και δεν παρουσιάζουν εμφανείς παράγοντες κινδύνου, μπορεί να είναι σοβαρή, ακόμη και θανατηφόρος;

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Herfst, S., Schrauwen, E. J., Linster, M., Chutinimitkul, S., de Wit, E., Munster V.J., Sorrell, E. M., Bestebroer, T. M., Burke, D. F., Smith, D. J., Rimmelzwaan, G. F., Osterhaus, A. D. & Fouchier, R. A. (2012). Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science* 336, 1534-41.
2. Smith, W. Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. *Lancet* 1933;i: 66-68
3. Strauss J, Strauss E. Family orthomyxoviridae. In : Strauss J, Strauss E, Edotors. *Viruses and human diseases*. 2 ed. London: Elsevier Academic Press; 2008. P. 162-75
4. Wright PF, Neumann GYK. Orthomyxoviruses. In: DM K editor. *Field's virology*. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. P.1692-727
5. Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, Ziegler T, Vainionpaa R, Vuorinen T, et al. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis* 2004;190(October(8)):1369-73
6. Heikkinen T, Boosy R, Campins M, Finn A, Olce`n P. Peltola H, et al. Should healthy children be vaccinated against influenza? A consensus report of the summits of independent European vaccination experts. *Eur J Pediatr* 2006;165(april (4)):223-8
7. Bodewes R, de Mutsert G, van der Klis FR, Ventrsca M Wilks S, Smith DJ, et al. Prevalence of antibodies against influenza A and B viruses in children in Netherlands. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18(March (3)):469-76
8. Sauerbrei A, Schmidt-Ott R, Hoyer H, Wutzler P. Seroprevalence of influenza A and B in German infants and adolescents. *Med Microbiol Immunol* 2009;198(May (2)):93-101
9. Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, et al. Influenza associated deaths among children in the United States,2003-2004, *N Eng J Med*;353(December (24))2559-67
10. Update: Influenza Activity- United States and Worldwide, 2006--07 Season, and Composition of the 2007--08 Influenza Vaccine

11. Severe Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Community-Acquired Pneumonia Associated with Influenza --- Louisiana and Georgia, December 2006--January 2007
12. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Eng J Med* 2006;355(July(1)):31-40
13. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory diseases among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342(January (4)):232-9
14. Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpaa R, Ruskanen O, Heikkinen T. Incidence of influenza – related hospitalization in different age groups of children in Finland:a 16 year study. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(February(2)):e24-8
15. Ampofo K, Gesteland PH, Bender J, Mills M, Daly J, Samore M, et al. Epidemiology, complications, and cost of hospitalization in children with laboratory-confirmed influenza infection. *Pediatrics* 2006;118 [December (61)]:2409-17
16. Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, Bramley A, Reingold A, Gershman K, et al. Burden of seasonal influenza hospitalization in children, United States, 2003-2008. *J Pediatr* 2010;157(November(5));808-14
17. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. The incidence of influenza associated hospitalizations in children in Germany. *Epidemiol Infect* 2002;129 [December(3)]:525-33
18. Glezen WP, Decker M, Joseph SW, Mercready Jr RG. Acute respiratory disease associated with influenza epidemics in Houston, 1981-1983. *Infect Dis* 1987;155(June(6)):1119-26
19. Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, Ziegler T, Vainionpaa R, Vuorinen T, et al. Burden of influenza in children in community. *J Infect Dis* 2004;190(October(8)):1369-73
20. Neizil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel Jr EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and course of antibiotics in children. *N Eng J Med* 2000;342(January(4)):225-31

21. Esposito S, Gasparini R, Bosis S, Marchisio P, Tagliabue C, Tosi S et al. Clinical and socio-economic impact of influenza and respiratory syncytial virus infection on healthy children and their households. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(November(11)):933-6
22. Mereckienne J, Cotter S, Weber JT, Nicoll A, Levy-Bruhl D, Ferro A, Tridente G, Zanoni G, Berra P, Salmaso S, O'Flanagan D, Gatekeepers Group VENICE (2008) Low coverage of seasonal influenza vaccination in the elderly in many European countries. *Euro Surveill* 41:19001
23. Hurwitz Es, Haber M, Chang A, Shope T, Teo S, Ginsberg M, Waecker N, Cox NJ (2000) Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza related morbidity among household contacts. *JAMA* 13:1677-1682
24. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harndeh A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccine in healthy children: Systematic review. *Lancet*. 2005;365:773-780
25. Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G, La Vecchia C. Influenza vaccine in healthy children: A meta-analysis. *Vaccine*. 2005; 23:2851-2861
26. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children. A meta analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:97-106
27. Villari P, Manzoni L, Boccia A. Methodological quality of studies and patients age as major sources of variation in efficacy estimates of influenza vaccination in healthy adults: meta-analysis. *Vaccine*. 2004;22:3475-3486
28. Hambridge SJ, Safety of trivalent inactivated influenza vaccine in children 6 to 23 months old. *JAMA*, October 25, 2006 vol 296, No 16
29. Eric K. France, MD, MSPH; Jason M. Glanz, MS; Stanley Xu, PhD; Robert L. Safety of the Trivalent Inactivated Influenza Vaccine Among Children A Population-Based Study
30. France EK, Glanz JM, Xu S, et al. Safety of the trivalent inactivated influenza vaccine among children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:1031-1036.

31. Burwen DR, Sandhu SK, MaCurdy TE, et al. Surveillance for Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination among the Medicare population, 2009-2010. *Am J Public Health*. 2012;102:1921-1927
32. Kelso JM. Safety of influenza vaccines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:383-388.
33. Ambrose CS, Yi T, Falloon J. An integrated, multistudy analysis of the safety of Ann Arbor strain of live attenuated influenza vaccine in children aged 2-17 years. *Influenza Other Respi Viruses*. 2011;5:389-397.
34. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD004879.
35. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1608-1616.
36. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Ziegler T, Heikkinen T. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children aged 9 months to 3 years: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:23-29.
37. Treanor JJ, Talbot HK, Ohmit SE, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the United States during a season with circulation of all three vaccine strains. *Clin Infect Dis*. 2012;55:951-959.
38. Zambon MC, Stockton JD, Clewley JP, Fleming DM. Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. *Lancet*. 2001;358:1410-1416.
39. Peltola V, Reunanen T, Ziegler T, Silvennoinen H, Heikkinen T. Accuracy of clinical diagnosis of influenza in outpatient children. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1198-1200.
40. Heikkinen T, Heinonen S. Effectiveness and safety of influenza vaccination in children: European perspective. *Vaccine*. 2011;29:7529-7534.
41. Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, et al. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. *N Engl J Med*. 2011;365:1406-1416.
42. Heikkinen T, Heinonen S. Influenza vaccine in young children. *N Engl J Med*. 2012;366:383 (author response: 383-384).

43. Skowronski DM, Hottes TS, Chong M, et al. Randomized controlled trial of dose-response to influenza vaccine in children 6-23 months of age. *Pediatrics*. 2011;128:e276-e289.
44. Esposito S, Marchisio P, Ansaldi F, et al. A randomized clinical trial assessing immunogenicity and safety of a double dose of virosomal-adjuvanted influenza vaccine administered to unprimed children aged 6-35 months. *Vaccine*. 2010;28:6137-6144.
45. Maassab HF, Plaque formulation of influenza virus at 25° C. *Nature* 1968;219:645-646
46. Block SL, Reisinger KS, Hultquist M, Walker RE. Comparative immunogenicities of frozen and refrigerated formulations of live attenuated influenza vaccine in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4001-4008
47. Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine*. 2009;27:1101-1110.
48. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med*. 2007;356:685-696.
49. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Eng J Med* 2007;356:685-696
50. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold adapted, trivalent intranasal influenza virus vaccine against a variant (a/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000;136:168-175
51. Mears CJ, Lawler EN, Sanders LD 3rd, Katz BZ. Efficacy of LAIV-T on absentee rates in a school-based health center sample. *J Adolesc Health* 2009;45:91-94
52. Ambrose et al.(2011) An integrated , multistudy analysis of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children aged 2-17 years. *Influenza and other respiratory viruses* 5(6), 389-397

53. Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:870-879.
54. Fleming DM, Crovari P, Wahn U et al. Comparison of efficacy and safety of live attenuated cold adapted vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:860-869
55. Beshle RB, Edwards KM, Vesikari T et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Eng J Med* 2007;356:685-689
56. Ambrose CS, et al. (2011) The relative efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccine in children and adults. *Influenza and other respiratory viruses* 5(2),67-75
57. Taubenberger, Jeffery K.: Ann h. Reid, Raina M. Lourens et all (2005) 'Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes" *Nature* 437:889-893.
58. Robert B. Belshe, M.D. The Origins of Pandemic Influenza – Lessons from the 1918 Virus. *N ENGLJ MED* 353;21 November 2005.
59. Tumpey TM. Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Slorzano A, Swayne DE, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005, 310:77-79.
60. Starling, Arthur. 2006 *Plague, SARS, and the history of Medicine in Hong Kong*. HK University Press
61. Daniel R. Perez, PhD, Erin M. Sorrell, MSc, and Ruben O. DONIS, DVM PhD. Avian Influenza An Omnipresent Pandemic Threat. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, Vol. 24, Num. 11, November 2005.
62. Alexander DJ. A review of avian influenza in different bird species . *Vet-Microbiol*. 2000;74:3-13.
63. World Organization for Animal Health (Office International des Epizoties [OIE]). Highly Pathogenic Avian Influenza. In: *Terrestrial Animals Health Code*. Paris: OIE; 2003
64. Swayne DE, Suarez DL. Highly Pathogenic Avian Influenza. *Rev sci tech*. 2000;19:463-482.

65. Monto AS, The threat of an avian influenza pandemic. *N Eng J Med* 2005; 352:323 -325.
66. Klaus S. Avian influenza and pandemics-Research needs and opportunities. *N Eng J Med* 2005; 352:405-407.
67. Bigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, De Jong MD, et al. Avian influenza A (H5N1) infections in humans. *N Eng J Med* 2005; 353:1374-85.
68. World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A H5N1. www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_10_20/en/index.html
69. Webster R, Hulse D Controlling Avian flu at the source. *Nature* 2005;435:415-416
70. Kummuan U, Prasert A, Scott FD, Rungrueng K, Wattana A, Pilaipan P et al. Probable Person-to-Person Transmission of Avian Influenza A (H5N1). *N ENGL J MED* 2005; 352: 333-334.
71. Treanor G. Influenza virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Mandel, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases*. 5th edition. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000:1823-1849.
72. Cumulative number of confirmed human cases of Avian Influenza A/ (H5N1) reported to WHO. www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2008_06_19/en/index.html
73. Mai Le Q, Maki K, Kazuhiko S, Yuko T, Ngugen TH, Ngugen KH et al. Isolation of drug resistant H5N1 virus. *Nature* 2005; 347: 1108.
74. Fleming D Influenza pandemics and Avian flu. *BMJ* 2005; 331:1066-1069.
75. Check E. Is this our best shot? *Nature* 2005; 437:404 – 406.
76. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*. 2009 Jun 18;459(7249):931-9.
77. Mauad T, Hajjar L, Callegari G, da Silva L, Schout D, et al. Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009:200909.
78. CLINICAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN HOSPITALIZED WITH INFLUENZA A (H1N1) 2009 AND COMPARISON WITH SEASONAL INFLUENZA
79. Age- Matched Comparison of Children Hospitalized for 2009 Pandemic H1N1 Influenza with Those Hospitalized for Seasonal H1N1 and H3N2.

- Chiu SS, Chan KH, Wong WH, Chan EL, Peiris JS. PLoS One. 2011;6(7):e21837. Epub 2011 Jul 20.
80. Ostovar GA, Rubin LG, Rajan S, Sood SK, Kohn N Comparison of the clinical features of children hospitalized with pandemic 2009 A:H1N1 and seasonal influenza.. Clin Pediatr (Phila). 2011 Apr;50(4):348-54.
 81. Gordon A, Saborío S, Videá E, López R, Kuan G, Balmaseda A, Harris E. Clinical attack rate and presentation of pandemic H1N1 influenza versus seasonal influenza A and B in a pediatric cohort in Nicaragua. Clin Infect Dis. 2010 Jun 1;50(11):1462-7
 82. N Engl J Med. 2000 Jan 27;342(4):225-31. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR.
 83. Incidence of influenza-related hospitalizations in different age groups of children in Finland: a 16-year study. Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpää R, Ruuskanen O, Heikkinen T. Pediatr Infect Dis J. 2011 Feb;30(2):e24-8.
 84. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, Sugerman DE, Druckenmiller JK, Ritger KA, Chugh R, Jasuja S, Deutscher M, Chen S, Walker JD, Duchin JS, Lett S, Soliva S, Wells EV, Swerdlow D, Uyeki TM, Fiore AE, Olsen SJ, Fry AM, Bridges CB, Finelli L; 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med. 2009 Nov 12;361(20):1935-44.
 85. Bettinger JA, Sauv   LJ, Scheifele DW, Moore D, Vaudry W, Tran D, Halperin SA, Pelletier L. Pandemic influenza in Canadian children: a summary of hospitalized pediatric cases. Vaccine. 2010 Apr 19;28(18):3180-4.
 86. World Health Organization. New influenza A(H1N1) virus infections: global surveillance summary, May 2009. Wkly Epidemiol Rec. 2009 May 15;84(20):173-9.
 87. World Health Organization. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. Wkly Epidemiol Rec. 2009 May 22;84(21):185-9.

88. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, Sugerman DE, Druckenmiller JK, Ritger KA, Chugh R, Jasuja S, Deutscher M, Chen S, Walker JD, Duchin JS, Lett S, Soliva S, Wells EV, Swerdlow D, Uyeki TM, Fiore AE, Olsen SJ, Fry AM, Bridges CB, Finelli L; 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. *N Engl J Med*. 2009 Nov 12;361(20):1935-44.
89. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 Jul 17;58(27):749-52. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
90. Reducing antibiotic use in influenza: challenges and rewards. Low D. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Apr;14(4):298-306.
91. Centers for Disease Control and Prevention Influenza (flu): information about Avian influenza and Avian influenza A; 2005: <http://www.cdc.gov/flu>.
92. Mac Farlan JT. Bird flu and pandemic flu. *BMJ* 2005; 331:975-976.
93. Klaus S. Avian influenza and pandemics-Research needs and opportunities. *N Eng J Med* 2005; 352:405-407.
94. Webster R, Hulse D Controlling Avian flu at the source. *Nature* 2005;435:415-416
95. Mai Le Q, Maki K, Kazuhiko S, Yuko T, Ngugen TH, Ngugen KH et al. Isolation of drug resistant H5N1 virus. *Nature* 2005; 347: 1108.
96. Fleming D Influenza pandemics and Avian flu. *BMJ* 2005; 331:1066-1069.
97. Check E. Is this our best shot? *Nature* 2005; 437:404 – 406.
98. Hoffman E, Neumann G, Kawaoka Y, Hobom G,&Webster RG. *Proc.Natl Acad.Sci. USA* 2000; 97:6108-6113.
99. Agoritsas K., Mack K. Bonsu B. et al. Evaluation of the Quickvue Test for detection of influenza A and B Viruses in the pediatric emergency medicine setting by use of three specimen collection methods. *J Clin Microbiol*. 2006 July; 44(7):2638-2641
100. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PG, Mitchel EF, Griffin M. The effect of influenza on hospitalisations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342:225-231.

101. Principi N, Esposito S, Gasparini R, Marchisio P, Crovari P, for the flu-flu study group. Burden of influenza in healthy children and their households. *Arch Dis Child* 2004; 89:1002-7.
102. Ueki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:164-77.
103. Zambon M, Hays J, Webster A, Newman R, Keene O. Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. *Arch Intern Med* 2001; 161:2116-22.
104. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002; 185:147-52.
105. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991; 145:445-8.
106. Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A vaccines decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care.
107. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, et al. The efficacy of live attenuated influenza, cold adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338:1405-12.
108. Pons-Catalano C, Vallet C, Lorrot M, Soulier M, Moulin F, Marc E, et al. Community acquired pneumonia and influenza in children. *Arch Pediatr* 2003; 10:1056-60
109. Noyola DE, Demmler GJ. Effect of rapid diagnosis on management of influenza A infections. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:303-7.
110. Hayden F, Belshe RB, Cloer RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* 1989; 321:1696-1702.
111. White T, Lavoie S, Nettleman MD. Potential cost savings attributable to influenza vaccination of school-age children. *Pediatrics* 1999; 103:e73
112. Effler PV. Every year is an influenza pandemic for children: can we stop them? *Pediatrics*. 2012; 130:554-556.

113. Monto AS, Davenport FM, Napier JA, Francis T Jr. Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren. *J Infect Dis*. 1970;122:16-25.
114. Jordan R, Connock M, Albon E, et al. Universal vaccination of children against influenza: are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence. *Vaccine*. 2006;24:1047-1062.
115. Hurwitz ES, Haber M, Chang A, et al. Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts. *JAMA*. 2000;284:1677-1682.
116. Esposito S, Marchisio P, Cavagna R, et al. Effectiveness of influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory-related morbidity within the households. *Vaccine*. 2003;21:3162-3168.
117. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med*. 2001;344:889-896.
118. Loeb M, Russell ML, Moss L, et al. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA*. 2010;303:943-950.
119. Pitman RJ, White LJ, Sculpher M. Estimating the clinical impact of introducing paediatric influenza vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2012;30:1208-1224.
120. Salo H, Kilpi T, Sintonen H, Linna M, Peltola V, Heikkinen T. Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children. *Vaccine*. 2006;24:4934-4941.
121. Esposito S, Marchisio P, Bosis S, et al. Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2-5 years. *Vaccine*. 2006;24:629-635.
122. Marchetti M, Kühnel UM, Colombo GL, Esposito S, Principi N. Cost-effectiveness of adjuvanted influenza vaccination of healthy children 6 to 60 months of age. *Hum Vaccin*. 2007;3:14-22.

123. Navas E, Salleras L, Dominguez A, et al. Cost-effectiveness analysis of inactivated virosomal subunit influenza vaccination in children aged 3-14 years from the provider and societal perspectives. *Vaccine*. 2007;25:3233-3239.
124. Poland GA. Putting the puzzle pieces together: the dynamic landscape of influenza vaccine and policy. *Vaccine*. 2010;28S:D1-D2.
125. Lambert LC, Fauci AS. Influenza vaccines for the future. *N Engl J Med*. 2010;363:2036-2044.