

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Χ. ΤΖΟΥΜΑΚΑ-ΜΠΑΚΟΥΛΑ**

**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ
ΣΤΑ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΑ ΠΑΙΔΙΑ
ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΖΩΗ Σ. ΣΑΚΚΟΥ

Παιδίατρος

Αθήνα 2012

Αφιερώνεται με πολλή αγάπη στο συζυγό μου Σωτήρη και τα παιδιά μου Βλάση και Μαρένα καθώς και στους δασκάλους μου που αποτέλεσαν πρότυπο και έμπνευση για τους μαθητές τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<i>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</i>	3
<i>ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ</i>	5
<i>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ</i>	6
<i>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</i>	8
<i>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</i>	10
<i>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</i>	11
<i>Βιολογία του ιού της γρίπης</i>	14
<i>Κλινικά σημεία και συμπτώματα της γρίπης</i>	19
<i>Επιπλοκές της γρίπης</i>	21
<i>Χρήση υπηρεσιών υγείας, νοσηλείες και θάνατοι που αποδίδονται στη γρίπη.</i>	23
<i>Ο ρόλος της εργαστηριακής διάγνωσης</i>	26
<i>Επιλογές για τον έλεγχο της γρίπης</i>	31
<i>Δραστηκότητα, αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του εμβολίου της γρίπης</i>	32
<i>Σύνθεση του εμβολίου κατά της γρίπης</i>	33
<i>Μείζονες διαφορές μεταξύ TIV και LAIV</i>	33
<i>Προστασία μετά τον εμβολιασμό</i>	34
<i>TIV</i>	35
<i>Ανοσογονικότητα,δραστηκότητα και αποτελεσματικότητα του TIV</i>	35
<i>Δοσολογία, χορήγηση και αποθήκευση του TIV.</i>	39
<i>Επιπλοκές από τον εμβολιασμό με TIV</i>	39
<i>Σύνδρομο Guillain-Barré και TIV</i>	44
<i>Συντηρητικό εμβολίου (Thimerosal) στα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων του TIV</i>	45
<i>LAIV</i>	48
<i>Δοσολογία, χορήγηση και αποθήκευση του LAIV</i>	48
<i>Ανοσογονικότητα, δραστηκότητα και αποτελεσματικότητα του LAIV</i>	50
<i>Ανεπιθύμητα συμβάματα μετά τον εμβολιασμό με LAIV</i>	52
<i>Σύγκριση της δραστηκότητας και της αποτελεσματικότητας μεταξύ LAIV και TIV</i>	55
<i>Οι συνέπειες του εμβολιασμού υγιών παιδιών στη μετάδοση της γρίπης στην κοινότητα.</i>	57
<i>Αποτελεσματικότητα του αντιγριπικού εμβολιασμού όταν τα κυκλοφορούντα στελέχη διαφέρουν από τα στελέχη του εμβολίου</i>	61
<i>Σχέση κόστους - αποτελεσματικότητας του αντιγριπικού εμβολιασμού</i>	63
<i>Επίπεδα εμβολιαστικής κάλυψης</i>	64

<i>Εποχικό αντιγριπικό εμβόλιο και γρίπη των πτηνών ή των χοίρων</i>	67
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	70
<i>Εισαγωγή</i>	71
<i>Σκοπός της μελέτης</i>	72
<i>Μελέτη σε νοσηλευόμενα παιδιά</i>	72
<i>Υλικό – Μέθοδος</i>	73
<i>I. Σχεδιασμός μελέτης και πληθυσμός</i>	73
<i>II. Καταγραφή ασθενών</i>	74
<i>III. Ιολογικός έλεγχος</i>	74
<i>Στατιστική Ανάλυση</i>	76
<i>Αποτελέσματα</i>	77
<i>I. Επιδημικές περίοδοι και ορότυποι γρίπης</i>	77
<i>II. Χαρακτηριστικά ασθενών</i>	77
<i>III. Κλινικά ευρήματα</i>	78
<i>IV. Επιπλοκές και θεραπευτική αντιμετώπιση</i>	78
<i>V. Ποσοστά νοσηλείας</i>	79
<i>Συζήτηση</i>	81
<i>Περίληψη</i>	86
<i>Abstract</i>	87
<i>Σχήματα</i>	88
<i>Πίνακες</i>	90
<i>Γραφήματα</i>	97
<i>Βιβλιογραφία</i>	99
<i>Παράρτημα</i>	115
<i>Ερωτηματολόγιο</i>	115

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία αίτησης για εκπόνηση διδακτορικής διατριβής:

Ορισμός τριμελούς Εισηγητικής Επιτροπής: 21 – 12 – 2004

Μέλη τριμελούς Εισηγητικής Επιτροπής:

1. Ανδρέας Κωνσταντόπουλος, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής
2. Μαρία Τσολιά, Αν. Καθ. Παιδιατρικής (επιβλέπον μέλος ΔΕΠ)
3. Βασιλική Παπαευαγγέλου, Αν. Καθ. Παιδιατρικής

Ημερομηνία ορισμού θέματος:

Ημερομηνία κατάθεσης διατριβής:

Ορισμός επταμελούς Επιτροπής:

Μέλη επταμελούς Επιτροπής:

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής :

Βαθμός με τον οποίο έγινε αποδεκτή η διατριβή:

“ Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα”

(Νόμος 5543/1932, άρθρο 202, παράγραφος 2)

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Βασική Εκπαίδευση

- 1979-1984 Δημοτικό σχολείο Νέας Αβόρανης Αργινίου
- 1984-1987 3^ο Γυμνάσιο Αργινίου (Βαθμός αποφοίτησης Άριστα)
- 1987-1990 2^ο Λύκειο Αργινίου (Βαθμός αποφοίτησης Άριστα)

Πανεπιστημιακή Εκπαίδευση

- 1992–1998 **Ιατρική Σχολή** Πανεπιστημίου Αθηνών (Λίαν Καλώς).

Ιατρική Ειδίκευση

- Σεπτ. 1998 - Δεκ 1999 **Υπηρεσία υπαίθρου** (Περ. Ιατρείο δήμου Θεστιέων , Γ.Ν.Ν Αργινίου)
- Φεβ 2000 - Φεβ 2001 **2^η Υπηρεσία υπαίθρου** (Περ. Ιατρείο Σίμου, Κ.Υ Ναυπάκτου)
- Μαρ 2001 - Δεκ 2002 **Ειδίκευση στην Παιδιατρική** (Γ.Ν.Ν Καρδίτσας)
- Ιαν 2003 - Αυγ 2003 **Ειδικευόμενη στην Παιδιατρική (SHO)**
σε διάφορα νοσοκομεία της Μεγ. Βρετανίας (UK)
- Αυγ. 2003 - Φεβ 2004 **Ειδίκευση στην Παιδιατρική (SHO in Paediatrics)**
Epsom and St Heliers University Hospital , Surrey (UK).
- Μαρ. 2004 - Αυγ. 2007 **Ειδίκευση στην Παιδιατρική** (Γ.Ν. Παίδων Πεντέλης - Αθήνα)
- 16 Ιανουαρίου 2008 **Τίτλος Ειδικότητας στην Παιδιατρική**

Μετά την ειδικότητα

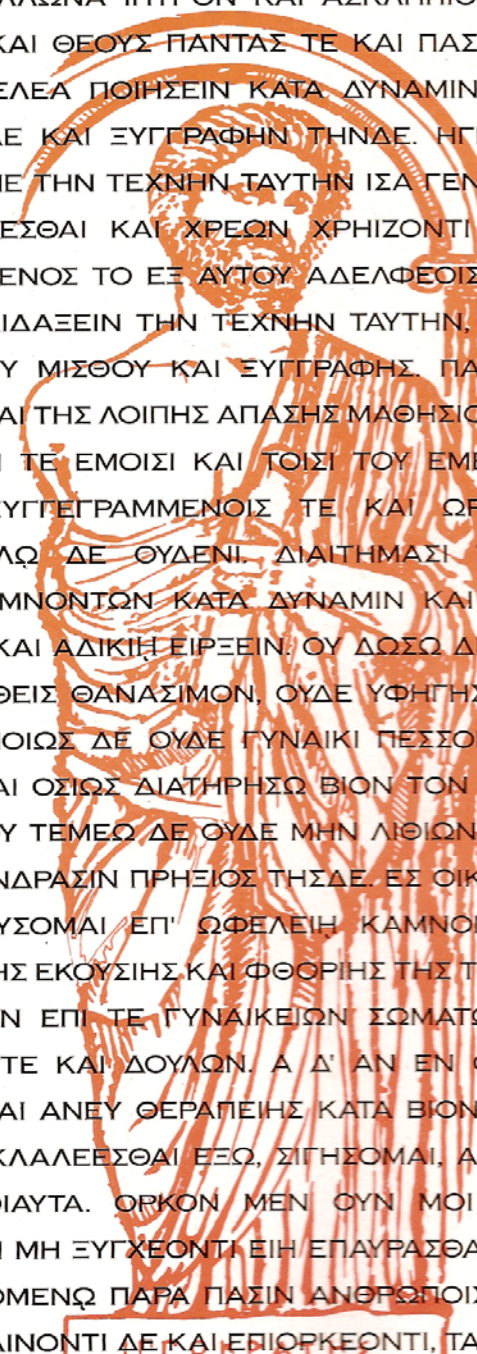
- Μάιος 2008 – Μάρ. 2010 **Επικουρική Επιμ. Β΄** στο Ενδοκρινολογικό τμήμα και στο Τ.Ε.Π της Α΄ Πανεπ. Παιδιατρικής Κλινικής Νοσ. Παίδων « Αγία Σοφία»
- Αύγουστος 2010 – σήμερα **Ιδιώτης Παιδίατρος**, Λουτράκι Κορινθίας

Ερευνητικό έργο και δημοσιεύσεις

1. **Διδακτορική Διατριβή:** “Επιδημιολογία της γρίπης στα νοσηλευόμενα παιδιά”
2. **Δημοσιεύσεις σε Διεθνή περιοδικά :** 2
3. **Δημοσιεύσεις σε Ελληνικά περιοδικά :** 2
4. **Παρουσιάσεις σε διεθνή συνέδρια :** 3
5. **Παρουσιάσεις σε Ελληνικά συνέδρια:** 5
6. **Συμμετοχές σε διεθνή / Ελληνικά συνέδρια:** 50

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ. ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΕΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΕΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ· ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Θα ήθελα πρώτη από όλους να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια καθηγήτρια Παιδιατρικής κ. **Μαρίζα Τσολιά**, επιβλέπουσα της διατριβής μου, για την στήριξη, την υπομονή αλλά και επιμονή της σε όλη τη διαδικασία εκπόνησης της διατριβής αυτής.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στο προσωπικό του ερευνητικού εργαστηρίου του Νοσοκομείου για τη βοήθειά τους στην πραγματοποίηση του εργαστηριακού μέρους της διατριβής όπως και στις κ. Φωτεινή Στριπέλη, παιδίατρο, και κ. Ελένη Κριτσέλη, στατιστικολόγο, για την πολύτιμη βοήθειά τους στην αξιολόγηση των συλλεγόμενων δεδομένων.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον κ. Νικόλαο Μυριοκεφαλιτάκη, πολύτιμο δάσκαλό μου, για την πίστη του σε μένα και την υποστήριξή του στην έναρξη της διατριβής.

Ζωή Σάκκου

Τα αποτελέσματα της ερευνητικής αυτής προσπάθειας έχουν ήδη δημοσιευθεί:

*Stripeli F, **Sakkou Z**, Papadopoulos N, Georgiou V, Gratsia P, Christodoulou I, Tsolia M. Performance of rapid influenza testing in hospitalized children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010 Jun;29(6):683-8.*

***Sakkou Z**, Stripeli F, Papadopoulos NG, Critselis E, Georgiou V, Mavrikou M, Drossatou P, Constantopoulos A, Kafetzis D, Tsolia M. **Impact of influenza infection on children's hospital admissions during two seasons in Athens, Greece.** Vaccine. 2011 Feb 1;29(6):1167-72.*

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γρίπη είναι μια μεταδοτική ασθένεια που εκτός από τον άνθρωπο προσβάλλει πτηνά και θηλαστικά ζώα και προκαλείται από RNA ιούς της οικογένειας των Ορθομυξοϊών. Ο ιός της γρίπης περιβάλλεται από διστρωματικό λιπιδιακό περίβλημα από το οποίο προεκβάλλουν ως ακίδες οι γλυκοπρωτείνες αιμοσυγκολλητίνη (H) και νευραμινιδάση (N).

Η μετάδοση του ιού της γρίπης γίνεται αφενός με επαφή (μεγάλα σταγονίδια) αλλά και αερογενώς (μικρά σταγονίδια). Η λοίμωξη μεταδίδεται μια μέρα πριν την εκδήλωση των συμπτωμάτων και για όσο καιρό ο ασθενής έχει συμπτώματα. Τα παιδιά μεταδίδουν τη νόσο για μακρότερο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με τους ενήλικους, τόσο πριν όσο και μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς μπορεί να μεταδίδουν τη λοίμωξη για πολλές εβδομάδες. Η επώαση της νόσου είναι 1-3 μέρες.

Στους ανθρώπους εκδηλώνεται με συμπτώματα όπως πυρετό, φαρυγγαλγία, μυαλγίες, πονοκέφαλο, βήχα, αδυναμία και γενική αδιαθεσία, μπορεί όμως σε ορισμένες περιπτώσεις να προκαλέσει σημαντικές επιπλοκές που θα οδηγήσουν σε νοσοκομειακή νοσηλεία ή και θάνατο ιδίως σε μικρά παιδιά και ηλικιωμένους.

Η διαφορική διάγνωση της γρίπης από λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος προκαλούμενη από άλλους ιούς δεν είναι εύκολη, όμως η γρίπη είναι πολύ πιο σοβαρή νόσος, ιδιαίτερα σε ορισμένες ομάδες του πληθυσμού.(1)

Παρόλο που στις περισσότερες περιπτώσεις η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης δεν προκαλεί σημαντικά προβλήματα, κάθε χρόνο καταγράφονται εποχικές επιδημίες ή κατά καιρούς και πανδημίες με αποτέλεσμα σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Τον 20ό αιώνα μάλιστα, εμφανίστηκαν τρεις πανδημίες γρίπης που προκάλεσαν εκατομμύρια θανάτους, με την κάθε μια να οφείλεται σε διαφορετικό στέλεχος του ιού. Η ισπανική γρίπη το 1918 που οφειλόταν στον υπότυπο H1N1, η Ασιατική γρίπη το 1957 που οφειλόταν στον H2N2 και η γρίπη του Hong Kong το 1968 που οφειλόταν στον H3N2.

Ένα θανατηφόρο στέλεχος, το H5N1 που προέρχεται από τα πτηνά (γρίπη των πτηνών) παρουσιάστηκε τη δεκαετία του '90 μη προκαλώντας ευτυχώς πανδημία γρίπης διότι ο ιός αυτός δεν μπορεί να μεταδοθεί εύκολα από άνθρωπο σε άνθρωπο.

Το 2009 όμως, ένα άλλο θανατηφόρο στέλεχος του H1N1 (η γρίπη των χοίρων) παρουσιάστηκε στο Μεξικό και από εκεί μεταδόθηκε σε ΗΠΑ και γειτονικές χώρες και στη συνέχεια σε ολόκληρο τον κόσμο . Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) κύρηξε την έναρξη πανδημίας από το στέλεχος αυτό στις 11 Ιουνίου 2009.

Οι ετήσιες επιδημίες γρίπης στις εύκρατες περιοχές του βορείου ημισφαιρίου συνήθως εκδηλώνονται από τα τέλη του φθινοπώρου έως τις αρχές της άνοιξης. Οι ιοί της γρίπης μπορούν να προκαλέσουν νόσο σε ανθρώπους κάθε ηλικιακής ομάδας, αλλά τα ποσοστά λοίμωξης είναι υψηλότερα στα παιδιά (2-4). Τα ποσοστά σοβαρής νόσου και θανάτου είναι υψηλότερα σε ανθρώπους >65 ετών, παιδιά <2 ετών και ανθρώπους κάθε ηλικίας με ιατρικό ιστορικό που τους καθιστά υψηλού κινδύνου για τις επιπλοκές της γρίπης (2,5,6). Έχει υπολογιστεί ότι στις Η.Π.Α οι ετήσιες επιδημίες γρίπης προκάλεσαν κατά μέσο όρο περίπου 36.000 θανάτους ετησίως μεταξύ 1990-1999 και 226.000 νοσηλείες μεταξύ 1979-2001 (7,8).

Ο ετήσιος εμβολιασμός κατά της γρίπης αποτελεί την πιο αποτελεσματική μέθοδο πρόληψης της γρίπης και των επιπλοκών της και γι' αυτό το λόγο έχει περιληφθεί στο καθιερωμένο εμβολιαστικό πρόγραμμα στις ανεπτυγμένες χώρες.

Στις Η.Π.Α. συνιστάται ο εμβολιασμός κατά της γρίπης όλων των ατόμων >6 μηνών (όταν δεν υπάρχει αντένδειξη για εμβολιασμό), ώστε να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνητότητα την οποία προκαλεί η νόσος. Στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες, όμως, δεν συνιστάται καθολικός εμβολιασμός του πληθυσμού αλλά μόνο των ομάδων αυξημένου κινδύνου.

Το τρισηπνές αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης (Trivalent Inactivated Influenza Vaccine, TIV) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κάθε άτομο >6 μηνών, συμπεριλαμβανομένων και των ατόμων υψηλού κινδύνου. Περιέχει τρία αδρανοποιημένα στελέχη του ιού, δύο τύπου Α και ένα Β που προέρχονται από καλλιέργειες σε αυγά χήνας. Έχουν παραχθεί εμβόλια που περιέχουν ολόκληρο τον ιό (whole virus) ή τμήμα αυτού (split virus) ή τις επιφανειακές πρωτείνες αιμοσυγκολλητίνη και νευραμινιδάση που είναι ανοσογόνες (subunit vaccine). Πρόσφατα έχει παραχθεί εμβόλιο που περιέχει τις ως άνω πρωτείνες σε διστρωματικά λιποσώματα (virosomal vaccine) .

Τα τελευταία χρόνια κυκλοφορεί εμβόλιο που περιέχει τρία ζώντα εξασθενημένα στελέχη του ιού (Live Attenuated Influenza Vaccine, LAIV). Το εμβόλιο αυτό κυκλοφορεί στις Η.Π.Α. όπου χρησιμοποιείται εδώ και αρκετά χρόνια και έχει ένδειξη χορήγησης σε όλα τα υγιή άτομα (και μη έγκυες γυναίκες) ηλικίας 2-49

ετών. Στην Ευρώπη χορήγηθηκε άδεια κυκλοφορίας του εμβολίου αυτού το 2011 για υγιή παιδιά και εφήβους ηλικίας 2-17 ετών. Αν και η διάθεση των εμβολίων είναι περιορισμένη, η προτεραιότητα εμβολιασμού τυπικά δίνεται σε άτομα ειδικών ομάδων και ειδικών ηλικιών ή σε όσους φροντίζουν ή έρχονται σε επαφή με άτομα υψηλού κινδύνου για επιπλοκές της γρίπης. Καθώς η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του LAIV δεν έχει επιβεβαιωθεί σε άτομα με υποκείμενες παθήσεις που προδιαθέτουν σε υψηλό κίνδυνο για επιπλοκές της γρίπης, τα άτομα αυτά πρέπει να εμβολιάζονται με TIV.

Οι ιοί της γρίπης υφίστανται αντιγονικές μεταβολές (πχ. αντιγονική ολίσθηση) με αποτέλεσμα τα άτομα στα οποία συστήνεται ο εμβολιασμός, να πρέπει να εμβολιάζονται κάθε χρόνο εναντίον των στελεχών της ιών της γρίπης που προβλέπεται πως θα κυκλοφορήσουν. Αν και η εμβολιαστική κάλυψη έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια σε πολλές ομάδες στόχους για εμβολιασμό κατά της γρίπης, η κάλυψη παραμένει χαμηλή στις περισσότερες από τις ομάδες αυτές, με αποτέλεσμα να πρέπει να αναπτυχθούν νέες στρατηγικές για τη βελτίωση της εφαρμογής του εμβολιασμού.

Τα αντιικά φάρμακα συμπληρώνουν τον εμβολιασμό και είναι αποτελεσματικά όταν χορηγούνται ως θεραπεία ή ως χημειοπροφύλαξη μετά την έκθεση σε ιούς της γρίπης. Στις ΗΠΑ, τα μόνα αντιικά φάρμακα που συστήνονται για χρήση είναι το oseltamivir (Tamiflu) και το zanamivir (Relenza). Η αμανταδίνη και η ριμαντιδίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ή την πρόληψη της γρίπης δεδομένου ότι τα στελέχη ιών γρίπης που σήμερα κυκλοφορούν είναι ανθεκτικά.

Βιολογία του ιού της γρίπης

Υπάρχουν τρεις διαφορετικοί τύποι ιού γρίπης: Α, Β και C. Οι ιοί τύπου Α και Β ευθύνονται συνήθως για την ετήσια επιδημική έξαρση της νόσου στον άνθρωπο, σε αντίθεση με τα στελέχη τύπου C που δεν προκαλούν σημαντική νοσηρότητα.

Η εμφάνιση ενός νέου, διαφορετικού από τα προηγούμενα, στελέχους του ιού που να μπορεί να προσβάλει τον άνθρωπο μπορεί να οδηγήσει σε **πανδημία**. Πρόκειται για μια κατάσταση παγκόσμιας έξαρσης λόγω μετάδοσης ενός στελέχους γρίπης, συνήθως τύπου Α, για το οποίο υπάρχει ελάχιστη ή καθόλου ανοσία, που προκαλεί σοβαρές επιπλοκές και μεταδίδεται πολύ εύκολα από άνθρωπο σε άνθρωπο.

Συνεπώς η πανδημία καθορίζεται από την ικανότητα και την ταχύτητα μετάδοσης του ιού παγκοσμίως και όχι από τη δυνατότητά του να προκαλεί θάνατο.

Οι ιοί της γρίπης τύπου Α μπορούν να προσβάλουν εκτός από τον άνθρωπο και τα πτηνά ή διάφορα ζώα, όπως τους χοίρους. Διακρίνονται περαιτέρω σε υπότυπους ανάλογα με δύο επιφανειακά αντιγόνα, την αιμοσυγκολλητίνη (hemagglutinin, H) και τη νευραμινιδάση (neuraminidase, N). Τα πτηνά προσβάλλονται από στελέχη όλων των υποτύπων H και N, ενώ αντίθετα τα θηλαστικά και οι άνθρωποι προσβάλλονται από περιορισμένο αριθμό υποτύπων. Για το λόγο αυτό, τα πτηνά θεωρούνται ο φυσικός ξενιστής της γρίπης Α. Τα άγρια μεταναστευτικά πτηνά πιστεύεται ότι αποτελούν τη δεξαμενή μετάδοσης της λοίμωξης σε κατοικίδια πτηνά, χοίρους ή ανθρώπους.

Στον ιό τύπου Α υπάρχουν 16 διαφορετικοί υποτυποί αιμοσυγκολλητίνης και 9 διαφορετικοί νευραμινιδάσης. Αντίθετα, τα στελέχη του τύπου Β έχουν σταθερές γλυκοπρωτεΐνες H και N, δε διαιρούνται σε υποτύπους και προσβάλλουν μόνο τον άνθρωπο.

Οι ιοί της γρίπης τύπου Α διακρίνονται σε διαφορετικά στελέχη ανάλογα με τους υποτύπους των πρωτεϊνών H και N. Τα στελέχη του ιού της γρίπης τύπου Α που κυκλοφορούν σήμερα στους ανθρώπους είναι κυρίως ο H1N1 και ο H3N2. Την άνοιξη του 2009 εμφανίστηκε ένα καινούργιο στέλεχος H1N1 του ιού της γρίπης τύπου Α, διαφορετικό από το προηγούμενο. Αυτό ήταν υπεύθυνο για την πρώτη πανδημία γρίπης τα τελευταία 40 έτη. Ο νέος αυτός ιός (συνήθως αποκαλούμενος '2009 H1N1') έχει σήμερα αντικαταστήσει τον προηγούμενο τύπο ιού H1N1 στον ανθρώπινο πληθυσμό.

Από το 1977, κυκλοφορούν παγκοσμίως κάθε χρόνο στελέχη ιών γρίπης τύπου A που ανήκουν στους υπότυπους H1N1 και H3N2 καθώς και ιοί γρίπης τύπου B. Σε κάποιες περιόδους γρίπης έχουν αναγνωριστεί ιοί γρίπης τύπου A (H3N2), οι οποίοι έχουν πιθανώς προέλθει από γενετική ανάμιξη μεταξύ ανθρώπινων ιών A(H3N2) και ιών A(H1N1). Οι υπότυποι τόσο της γρίπης A όσο και της γρίπης B διαχωρίζονται περαιτέρω σε ομάδες με βάση τις αντιγονικές τους ομοιότητες. Νέα στελέχη ιών γρίπης προκύπτουν λόγω συχνών αντιγονικών μεταβολών που δημιουργούνται λόγω σημειακών μεταλλάξεων κατά τον ιικό πολλαπλασιασμό (9).

Οι ιοί γρίπης B που κυκλοφορούν το τελευταίο διάστημα διαιρούνται σε δύο διακριτές γενετικές σειρές (Yamagata και Victoria), αλλά δεν ταξινομούνται σε υπότυπους. Η αντιγονική μεταβολή στους ιούς γρίπης B είναι ταχύτερη από ότι στους ιούς γρίπης A. Στις πιο πρόσφατες περιόδους γρίπης εμφανίστηκαν ιοί γρίπης B και από τις δύο σειρές (9)

Η ανοσία στα αντιγόνα επιφανείας, ειδικά την αιμοσυγκολλητίνη, μειώνει την πιθανότητα λοίμωξης (10). Αντισώματα κατά ενός τύπου ή υπότυπου του ιού της γρίπης παρέχει περιορισμένη ή καθόλου προστασία έναντι άλλων τύπων ή υπότυπων του ιού της γρίπης. Επιπλέον, τα αντισώματα κατά ενός τύπου ή υπότυπου του ιού της γρίπης δεν προστατεύουν από λοίμωξη από αντιγονική μεταβολή του ίδιου τύπου ή υπότυπου (11).

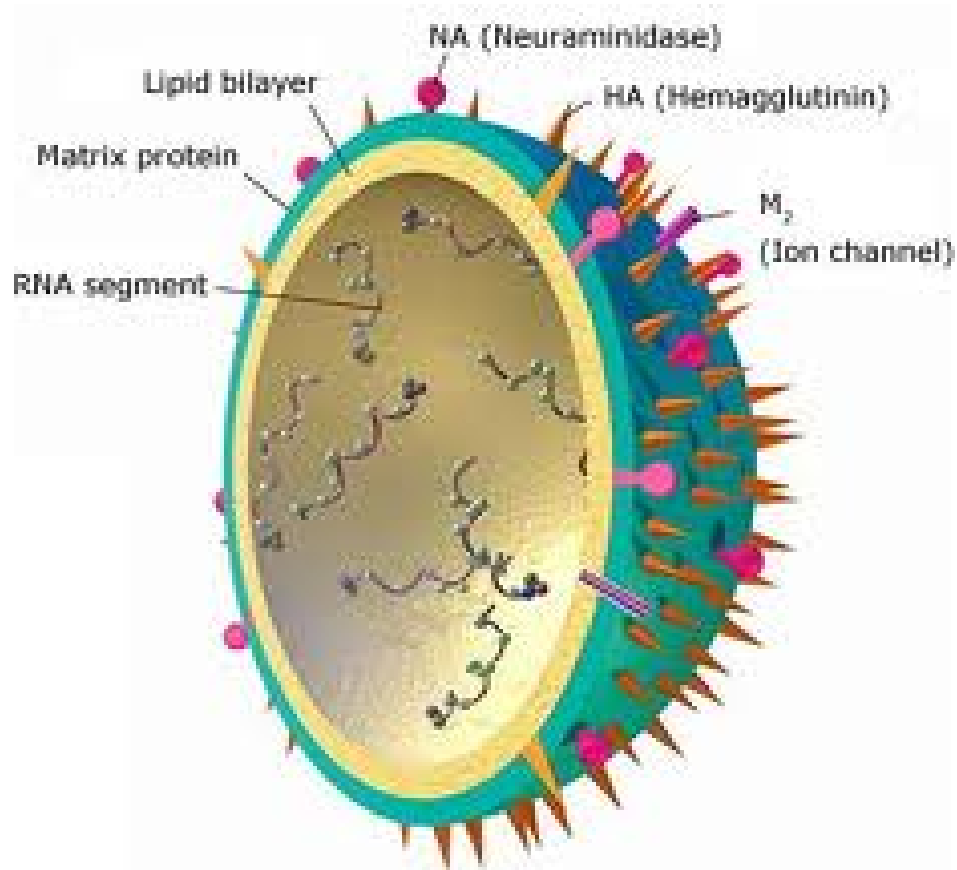
Οι ιοί της γρίπης υφίστανται αντιγονικές μεταβολές, με αποτέλεσμα να μην αναγνωρίζονται ως οικείοι από το ανοσοποιητικό σύστημα και να παραμένει ο άνθρωπος ευάλωτος στη λοίμωξη για όλη τη διάρκεια της ζωής του. Οι αντιγονικές αυτές μεταβολές γίνονται με δυο τρόπους. Ο πρώτος συνίσταται σε διαδοχικές μεταλλάξεις που έχουν ως αποτέλεσμα την εξέλιξη του ιού και αποτελούν την **ελάχισσωνα αντιγονική μεταβολή (ή αντιγονική ολίσθηση) (antigenic drift)**. Ο δεύτερος τρόπος παρατηρείται πολύ σπανιότερα και περιλαμβάνει την εμφάνιση **μείζονος αντιγονικής μεταβολής (ή αντιγονική διαφυγή) (antigenic shift)** της H ή και της N, δηλαδή εμφανίζεται μια νέα H ή και N, με αποτέλεσμα να προκύπτει νέος υπότυπος. Στην τελευταία αυτή περίπτωση ο πληθυσμός σε ολόκληρο τον κόσμο διαθέτει αντισώματα και προκύπτει πανδημία. Η δημιουργία μείζονος αντιγονικής μεταβολής δεν μπορεί να γίνει μόνο μέσω απλών γενετικών μεταλλάξεων. Μια τόσο δραστική μεταμόρφωση του ιού μπορεί να πραγματοποιηθεί μετά από ανάμιξη και αναδιάταξη (reassortment) του γενετικού υλικού δυο διαφορετικών στελεχών που μολύνουν ταυτόχρονα τα κύτταρα ενός ξενιστή. Στην περίπτωση αυτή παράγονται

στελέχη που περιέχουν γενετικό υλικό προερχόμενο και από τα δυο αρχικά στελέχη (9).

Πρόσφατα, διαπιστώθηκε ότι μείζων αντιγονική μεταβολή μπορεί να προκύψει και με άλλο τρόπο. Στη δεύτερη αυτή περίπτωση, ένας ιός γρίπης που είναι γνωστό ότι προσβάλλει κάποιο ζωικό είδος, ξαφνικά αποκτά τη δυνατότητα να προσβάλει και τον άνθρωπο. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η συσσώρευση μεταλλάξεων μπορεί να οδηγήσει σε μείζονα αντιγονική μεταβολή και δημιουργία στελέχους ικανού να μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο που μπορεί να προκαλέσει πανδημία.

Έντονη ανησυχία για την εκδήλωση νέας πανδημίας έχουν προκαλέσει οι επιδημίες γρίπης των πτηνών που παρατηρούνται τα τελευταία χρόνια με αυξημένη συχνότητα, κυρίως σε χώρες της νοτιοανατολικής Ασίας.

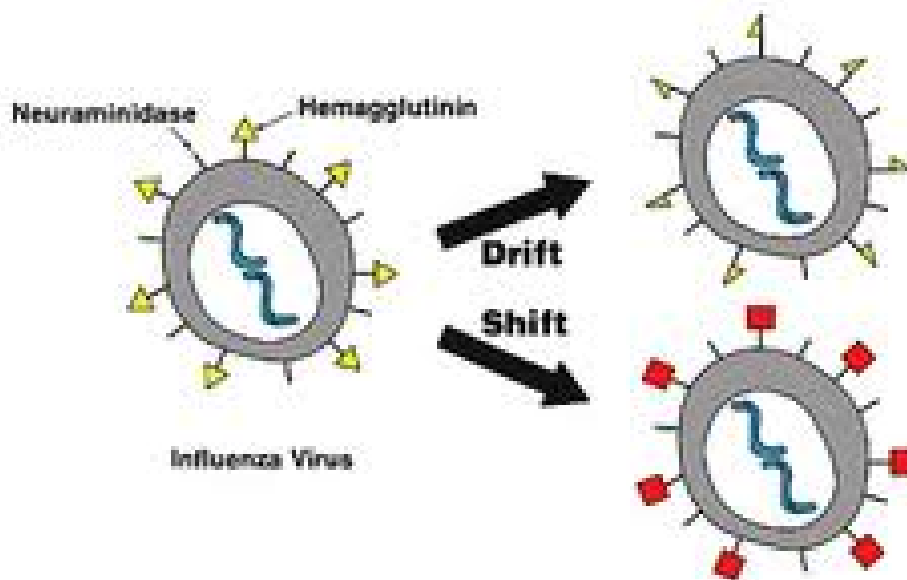
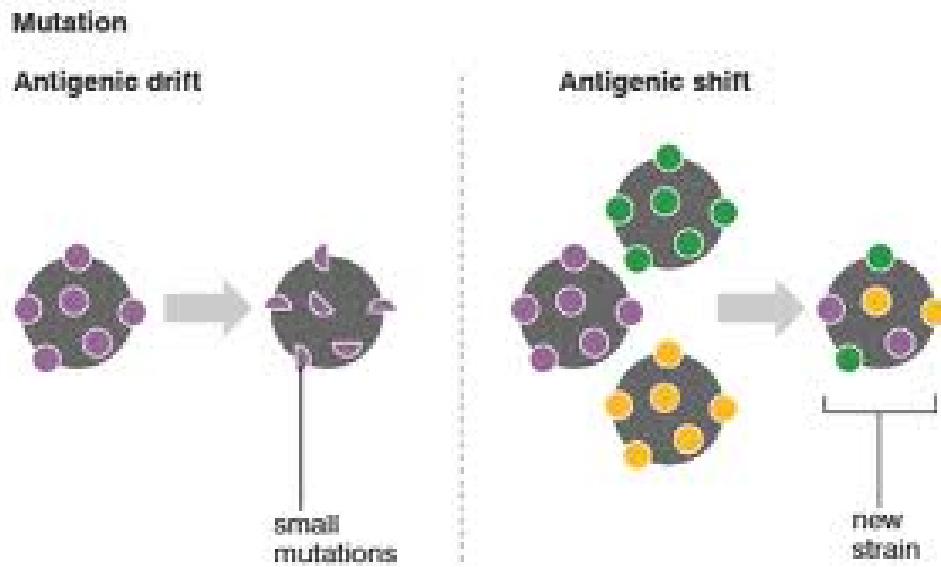
Κάθε χρόνο κυκλοφορούν δυο στελέχη ιών Α (H3N2 και H1N1) και ένα στέλεχος Β. Για το λόγο αυτό το εμβόλιο της γρίπης περιέχει τρία στελέχη του ιού, δύο τύπου Α και ένα Β. Η σύνθεση του εμβολίου τροποποιείται κάθε χρόνο με βάση συστάσεις που βασίζονται στα δεδομένα που προκύπτουν από την επιδημιολογική επιτήρηση στην Ασία και το νότιο ημισφαίριο, κατά την άνοιξη και το καλοκαίρι.



Εικόνα 1: Δομή του μορίου της γρίπης



Εικόνα 2: Μόρια γρίπης στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο



Εικόνες 3, 4: Σχηματική παράσταση φαινομένων αντιγονικής παρέκλισης - μετάλλαξης

Κλινικά σημεία και συμπτώματα της γρίπης

Ο ιός της γρίπης μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο με μεγάλου μεγέθους σταγονίδια του αναπνευστικού (πχ. κατά τον παταμό ή βήχα ενός ήδη μολυσμένου ατόμου κοντά σε κάποιο επίνοσο άτομο) (12).

Η μετάδοση μέσω σταγονιδίων μεγάλου μεγέθους απαιτεί στενή επαφή μεταξύ της πηγής και του αποδέκτη, καθώς τα σταγονίδια δεν παραμένουν αιωρούμενα και γενικά μεταφέρονται μέσω του αέρα μόνο σε μικρή απόσταση (<1 m). Η επαφή με μολυσμένες από σταγονίδια του αναπνευστικού επιφάνειες αποτελεί μία ακόμη πιθανή πηγή μετάδοσης. Πιθανή θεωρείται ακόμη και η αερογενής μετάδοση (μέσω μικρού μεγέθους υπολειμμάτων εξατμισμένων σταγονιδίων που παραμένουν αιωρούμενα για μεγάλο χρονικό διάστημα), αν και τα δεδομένα που την υποστηρίζουν είναι περιορισμένα (12-17).

Ο τυπικός χρόνος επώασης για τον ιό της γρίπης είναι 1-4 ημέρες (μέσος όρος : 2 ημέρες) (9). Οι ενήλικες αποβάλλουν τον ιό μία ημέρα πριν την έναρξη των συμπτωμάτων έως και 5-10 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου (18, 19). Ωστόσο, σ' ένα πειραματικό μοντέλο ανθρώπινης λοίμωξης, η ποσότητα του ιού που αποβάλλεται, και πιθανώς η μολυσματικότητα, μειώνονται ταχέως 3-5 ημέρες μετά την έναρξη (20, 21).

Τα μικρά παιδιά μπορούν να αποβάλουν τον ιό 1-2 ημέρες πριν την έναρξη των συμπτωμάτων και μπορούν να μεταδίδουν ακόμα και για περισσότερο από 10 ημέρες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων (22).

Σοβαρά ανοσοκατεσταλμένα άτομα μπορεί να αποβάλουν τον ιό για εβδομάδες ή μήνες (23-26).

Η μη επιπλεγμένη νόσος της γρίπης χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έναρξη συστηματικών και αναπνευστικών σημείων και συμπτωμάτων (πχ. πυρετός, μυαλγία, κεφαλαλγία, κακουχία, μη παραγωγικός βήχας, φαρυγγαλγία και ρινίτιδα) (27). Στα παιδιά με γρίπη αναφέρονται συχνά μέση ωτίτιδα, ναυτία, έμετοι και διάρροιες (28,29). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η μη επιπλεγμένη γρίπη τυπικά υποχωρεί μετά από 3-7 ημέρες, αν και ο βήχας και η κακουχία μπορούν να επιμείνουν για >2 εβδομάδες. Ωστόσο, ο ιός της γρίπης μπορεί να προκαλέσει πρωτοπαθή ιογενή πνευμονία, να επιδεινώσει υποκείμενα ιατρικά προβλήματα (πχ. πνευμονικές ή καρδιακές νόσους), να οδηγήσει σε δευτερογενή βακτηριακή πνευμονία,

παραρρινοκολπίτιδα ή μέση ωτίτιδα ή να συμβάλει σε συν-λοιμώξεις με άλλα ιογενή ή βακτηριακά παθογόνα (30-32). Στα μικρά παιδιά και ιδιαίτερα στα βρέφη, τα αρχικά συμπτώματα της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης μπορεί να μιμούνται τη (βακτηριακή)σηψαιμία με υψηλό πυρετό και επηρεασμένη γενική κατάσταση (31-34). Συχνή είναι η εκδήλωση πυρετικών σπασμών και το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε 6-20% μεταξύ παιδιών που νοσηλεύονται με γρίπη (28,31,35).

Πληθυσμιακές μελέτες σε νοσηλευόμενα παιδιά με εργαστηριακώς επιβεβαιωμένη γρίπη έχουν δείξει ότι, αν και η διάρκεια της νοσηλείας στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι βραχεία (<2 ημέρες), ποσοστό 4-11% των νοσηλευόμενων παιδιών εισάγονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας και 3% απαιτούν μηχανικό αερισμό (31,33).

Τα περισσότερα παιδιά που νοσηλεύονται λόγω λοίμωξης από τον ιό της γρίπης έχουν ηλικία μικρότερη των 5 ετών. Σε μία μελέτη, από τα 1308 νοσηλευόμενα παιδιά, 80% ήταν ηλικίας < 5 ετών και 27% ήταν ηλικίας <6 μηνών (31).

Η λοίμωξη με τον ιό της γρίπης έχει σπανίως συσχετιστεί με εγκεφαλοπάθεια, εγκάρσια μυελίτιδα, μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα και σύνδρομο Reye (28, 30, 36, 37).

Οι εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σύστημα που προκαλούνται από τον ιό της γρίπης είναι δύσκολο να διακριθούν από αυτές που οφείλονται σε άλλους αναπνευστικούς ιούς, με βάση μόνο τις κλινικές εκδηλώσεις. Η ευαισθησία και η προγνωστική αξία των κλινικών ευρημάτων ποικίλει ανάλογα με τον επιπολασμό άλλων αναπνευστικών παθογόνων και το επίπεδο δραστηριότητας του ιού της γρίπης (38).

Τα μικρότερα παιδιά είναι λιγότερο πιθανό να αναφέρουν τυπικά συμπτώματα γρίπης (πχ. πυρετό και βήχα). Σε μελέτες που διενεργήθηκαν σε παιδιά ηλικίας 5-12 ετών, η θετική προγνωστική αξία του συνδυασμού πυρετού και βήχα ήταν 71%-83%, ενώ σε παιδιά <5 ετών ήταν 64% (39). Σε μία μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη ενεργού επιδημιολογικής επιτήρησης στην οποία όλα τα παιδιά με πυρετό και συμπτώματα οξείας αναπνευστική λοίμωξης ελέγχθηκαν εργαστηριακά για γρίπη, πυρετός και βήχας αναφέρθηκε στο 70% των νοσηλευόμενων παιδιών < 6 μηνών με επιβεβαιωμένη γρίπη, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό σε νοσηλευόμενα παιδιά 6 μηνών έως 5 ετών ήταν 91%. Μεταξύ των παιδιών στα οποία διαπιστώθηκε ακολούθως εργαστηριακά διαπιστωμένη γρίπη, μόνο στο 28% αυτών που νοσηλεύτηκαν και στο 17% αυτών που αντιμετωπίστηκαν ως εξωτερικοί ασθενείς είχε τεθεί η γρίπη ως

διάγνωση εξόδου (34).

Τα κλινικά ευρήματα δεν μπορούν να στηρίξουν ικανοποιητικά τη διάγνωση της γρίπης ούτε σε μελέτες μεγαλύτερων ασθενών. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς ηλικίας > 60 ετών έδειξε ότι η παρουσία βήχα, πυρετού και οξείας έναρξης είχε 30% θετική προγνωστική αξία για τη γρίπη (40). Μεταξύ νοσηλευόμενων ασθενών > 65 ετών με χρόνια καρδιοαναπνευστική πάθηση, ο συνδυασμός βήχα, πυρετού και διάρκειας νόσου <7 ημέρες είχε 53% θετική προγνωστική αξία για επιβεβαιωμένη γρίπη (41). Επιπλέον, η απουσία συμπτωμάτων που ομοιάζουν με αυτά της γρίπης (ILI-Influenza-Like Illness) δεν αποκλείουν αποτελεσματικά τη διάγνωση της γρίπης. Σε δύο μελέτες νοσηλευόμενων ενηλίκων με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λοίμωξη, τυπικά συμπτώματα ILI είχε μόνο ποσοστό 44%-51% από αυτούς (42,43). Μία μελέτη μεγαλύτερων σε ηλικία, εμβολιασμένων ατόμων με χρόνια πνευμονική νόσο, αναφέρει ότι ο βήχας δεν είχε προγνωστική αξία για την εργαστηριακώς επιβεβαιωμένη γρίπη, ενώ η συνύπαρξη πυρετού ή πυρετού και μυαλγίας είχε θετική προγνωστική αξία 41% (44). Τα αποτελέσματα αυτά φανερώνουν τις δυσκολίες που υπάρχουν στη διάγνωση της γρίπης απουσία εργαστηριακής επιβεβαίωσης και υποδεικνύουν ότι σε ασθενείς με αναπνευστικά συμπτώματα ή πυρετό κατά τις περιόδους γρίπης η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης θα πρέπει να θεωρείται πιθανή.

Επιπλοκές της γρίπης

Ο ιός της γρίπης μπορεί να προκαλέσει σοβαρή πνευμονία, μυοκαρδίτιδα ή περικαρδίτιδα. Η γρίπη συχνά προδιαθέτει σε δευτερογενείς κοινές βακτηριακές λοιμώξεις, όπως αυτές που προκαλούνται από πνευμονιόκοκκο, σταφυλόκοκκο, *Haemophilus influenzae*, πυογόνο στρεπτόκοκκο και μηνιγγιτιδόκοκκο. Από τους μικροοργανισμούς αυτούς συνήθως εκδηλώνεται πνευμονία, μπορεί όμως να εμφανιστεί και σοβαρότερη λοίμωξη, όπως σηψαιμία και μηνιγγίτιδα. Τα τελευταία χρόνια έχει καταγραφεί στις Η.Π.Α. αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων από ανθεκτιό στη μεθικιλίνη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA).

Η γρίπη μπορεί επίσης να προκαλέσει σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές. Η εκδήλωση συνδρόμου Reye στα παιδιά έχει αναφερθεί μετά τη χρήση σαλικυλικών

κατά τη διάρκεια της γρίπης. Άλλες επιπλοκές από το ΚΝΣ περιλαμβάνουν την εμφάνιση εγκεφαλίτιδας, εγκάρσιας μυελίτιδας και συνδρόμου Guillain – Barre. Η εγκεφαλοπάθεια μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια ή μετά την εκδήλωση της γρίπης, συνήθως εντός τριών εβδομάδων και οφείλεται πιθανώς σε απελευθέρωση κιτταροκινών από τη δράση του ιού ή σε άλλο ανοσολογικό μηχανισμό.

Τέλος, η εκδήλωση μυοσίτιδας κατά την ανάρρωση, κυρίως από γρίπη τύπου Β, είναι συχνότερη στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενηλίκους. Εμφανίζεται πόνος και ευαισθησία στους μηρούς και τις γαστροκνημίες και δυσκολία στη βάδιση. Η συγκέντρωση CPK ορού είναι αυξημένη, ενώ είναι δυνατό να εμφανιστεί μυοσφαιρινουρία και νεφρική ανεπάρκεια.

Χρήση υπηρεσιών υγείας, νοσηλείες και θάνατοι που αποδίδονται στη γρίπη.

Στο βόρειο ημισφαίριο, οι ετήσιες επιδημίες γρίπης τυπικά εκδηλώνονται κατά τους χειμερινούς ή φθινοπωρινούς μήνες, αλλά η κορύφωση της δράσης του ιού της γρίπης μπορεί να καθυστερήσει και μέχρι τον Απρίλιο ή το Μάιο. Οι επιπλοκές που σχετίζονται με τη γρίπη και απαιτούν νοσηλεία ή επείγουσα ιατρική φροντίδα οφείλονται είτε απευθείας στη λοίμωξη από τον ιό, είτε πρόκειται για επιπλοκές που σχετίζονται με πιθανές συνυπάρχουσες υποκείμενες χρόνιες παθήσεις, το γήρας, εγκυμοσύνη κλπ. Τα αποτελέσματα μελετών που πραγματοποιήθηκαν με σκοπό την εκτίμηση της επιδράσεων της γρίπης είναι δύσκολο να ερμηνευτούν, λόγω της ταυτόχρονης κυκλοφορίας και άλλων αναπνευστικών παθογόνων (πχ. αναπνευστικός συγκυτιακός ιός) κατά την ίδια χρονική περίοδο με τους ιούς της γρίπης (45-47).

Ο εκτιμώμενος ετήσιος συνολικός αριθμός νοσηλειών που σχετίζονταν με τη γρίπη κατά τη διάρκεια των επιδημιών εποχικής γρίπης από το 1979-1980 έως το 2000-2001 στις ΗΠΑ κυμάνθηκε από περίπου 55.000 έως 431.000 ανά ετήσια επιδημία (μέσος όρος: 226.000) (8). Ο εκτιμώμενος ετήσιος αριθμός θανάτων που αποδόθηκαν στη γρίπη από το 1990-1991 έως το 1998-9 κυμάνθηκε από 17.000 έως 51.000 ανά επιδημική περίοδο (μέσος όρος: 36.000) (7). Ο εκτιμώμενος αριθμός θανάτων σχετικών με τη γρίπη στις ΗΠΑ αυξήθηκε από το 1990 έως το 1999. Η αύξηση αυτή αποδόθηκε εν μέρει στη σημαντική αύξηση των ατόμων ηλικίας >65 ετών που αντιμετώπιζαν υψηλό κίνδυνο θανάτου από επιπλοκές της γρίπης (7). Σε μία μελέτη διαπιστώθηκαν κατά μέσο όρο περίπου 19.000 θάνατοι ανά περίοδο γρίπης από καρδιολογικά και αναπνευστικά αίτια που σχετίζονταν με τη γρίπη μεταξύ 1976 και 1990, έναντι περίπου 36.000 θανάτων ανά περίοδο κατά μέσο όρο μεταξύ 1990 και 1999 (7). Επιπρόσθετα, τα στελέχη του ιού γρίπης Α (H3N2), τα οποία σχετίζονται με υψηλότερη θνησιμότητα (48), επικρατούσαν σε 90% των επιδημικών περιόδων γρίπης από το 1990 έως το 1999, έναντι 57% των επιδημιών γρίπης από το 1976 έως το 1990 (7).

Οι ιοί της γρίπης προκαλούν νόσο σε άτομα όλων των ηλικιακών ομάδων (2-6). *Τα ποσοστά λοίμωξης είναι υψηλότερα στα παιδιά, αλλά ο κίνδυνος επιπλοκών, νοσηλείας ή θανάτου είναι υψηλότερος μεταξύ ατόμων >65 ετών, μικρών παιδιών και ατόμων όλων των ηλικιών με υποκείμενες παθήσεις που τους καθιστούν*

υψηλού κινδύνου για επιπλοκές της γρίπης (2,5,49-52). Τα εκτιμώμενα ποσοστά νοσηλειών και θανάτων που σχετίζονται με τη γρίπη σε μελέτες που διενεργήθηκαν σε διαφορετικές επιδημίες γρίπης διέφεραν σημαντικά ανά ηλικιακή ομάδα. Μεταξύ 1990 και 1999, η εκτιμώμενη μέση συχνότητα θανάτων καρδιολογικής και αναπνευστικής αιτιολογίας που σχετίζονταν με τη γρίπη ήταν 0,4-0,6/100.000 μεταξύ ατόμων ηλικίας 0-49 ετών, 7,5/100.000 μεταξύ ατόμων ηλικίας 50-64 ετών και 98,3/100.000 για άτομα ηλικίας >65 ετών (7).

Στα παιδιά ηλικίας <5 ετών, η ασθένεια που σχετίζεται με τον ιό της γρίπης αποτελεί συχνή αιτία επίσκεψης σε ιατρεία και τμήματα επειγόντων περιστατικών. Κατά τη διάρκεια δύο εποχικών περιόδων γρίπης (2002-2003 και 2003-2004), το ποσοστό των επισκέψεων παιδιών ηλικίας < 5ετών με συμπτώματα οξείας λοίμωξης του αναπνευστικού ή πυρετό που οφείλονταν σε εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη κυμαίνονταν από 10% -19% στα ιδιωτικά ιατρεία και 6%-29% στα τμήματα επειγόντων περιστατικών κατά τη διάρκεια της αντίστοιχης περιόδου. Με βάση τα δεδομένα αυτά, η αναλογία επισκέψεων λόγω γρίπης σε ιατρικές κλινικές υπολογίστηκε πως ήταν 50-95/1000 παιδιά και 6-27/1000 παιδιά στα τμήματα επειγόντων περιστατικών (34).

Αναδρομικές μελέτες που βασίστηκαν σε δεδομένα ιατρικών αρχείων έδειξαν παρόμοια ποσοστά νόσησης σε παιδιά < 5 ετών κατά τις περιόδους επιδημικής έξαρσης της γρίπης (29,50,53). Έχει εκτιμηθεί, ότι κατά την περίοδο γρίπης καταγράφονται περίπου 7-12 επιπλέον επισκέψεις και 5-17 επιπλέον συνταγές για αντιβιοτικά για κάθε 100 παιδιά ηλικίας <15 ετών σε σύγκριση με τις περιόδους που δεν κυκλοφορούν οι ιοί της γρίπης, ενώ τα ποσοστά μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας του παιδιού (53).

Μεταξύ 1993-2004, η αναλογία των επισκέψεων σε τμήματα επειγόντων περιστατικών νοσοκομείων της Βοστώνης και της ευρύτερης επαρχίας της Μασαχουσέτης των ΗΠΑ για νόσους του αναπνευστικού, με βάση τα δεδομένα επιτήρησης για τους ιούς για παιδιά ηλικίας < 7 ετών κατά τη χειμερινή περίοδο έξαρσης των νοσημάτων του αναπνευστικού, κυμαινόταν από 22 ανά 1000 παιδιά ηλικίας 6-23 μηνών έως 5,4 ανά 1000 παιδιά ηλικίας 5-7 ετών (54).

Τα ποσοστά νοσηλειών που σχετίζονται με τη γρίπη είναι σαφώς υψηλότερα μεταξύ βρεφών και μικρότερων παιδιών σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα παιδιά, κατά τις περιόδους κυκλοφορίας των ιών της γρίπης και είναι παρόμοια με τα ποσοστά άλλων ομάδων που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση επιπλοκών

που συσχετίζονται με τη γρίπη (55-60), συμπεριλαμβανομένων των ατόμων ηλικίας > 65 ετών (53-57).

Μεταξύ 1979 -2001, ο εκτιμώμενος αριθμός νοσηλειών που σχετίζονταν με τη γρίπη, με βάση ένα εθνικό δείγμα των νοσοκομειακών εξιτηρίων που αφορούσαν σε νοσηλείες σχετιζόμενες με τη γρίπη σε παιδιά <5 ετών στις ΗΠΑ, ήταν 108 νοσηλείες για 100,000 άτομα-έτη (8).

Πρόσφατες πληθυσμιακές μελέτες που καταμέτρησαν τα ποσοστά νοσηλειών για εργαστηριακά επιβεβαιωμένα περιστατικά γρίπης σε μικρά παιδιά, κατέγραψαν ποσοστά νοσηλείας παρόμοια με αυτά που αναφέρθηκαν από μελέτες που ανέλυσαν τα δεδομένα των διαγνώσεων εξόδου (29, 31, 32, 34, 59).

Τα ετήσια ποσοστά νοσηλείας για εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας, κυμαινόμενα από 240-720 ανά 100.000 παιδιά ηλικίας < 6 μηνών και έως περίπου 60 ανά 100.000 παιδιά 2-5 ετών (34). Το ποσοστά νοσηλείας για παιδιά < 5ετών με υποκείμενες παθολογικές καταστάσεις υψηλού κινδύνου είναι περίπου 250-500 ανά 100.000 παιδιά (50, 52, 61).

Οι θάνατοι που σχετίζονται με τη γρίπη είναι ασυνήθεις στα παιδιά. Κατ' εκτίμηση, κατά μέσο όρο 92 θάνατοι που σχετίζονταν με γρίπη ετησίως σημειώθηκαν σε παιδιά ηλικίας < 5ετών κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του '90, σε αντίθεση με 32.651 (98,3 ανά 100.000) θανάτους σε ενήλικες >65 ετών (7). Από τους 153 θανάτους παιδιών που σχετίζονταν με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη, οι οποίοι καταγράφηκαν κατά την περίοδο γρίπης 2003-04, 96 (63%) αφορούσαν παιδιά < 5ετών και 61 (40%) παιδιά ηλικίας < 2ετών. Από τα 149 παιδιά που απεβίωσαν και για τα οποία υπήρχε διαθέσιμο ιστορικό πιθανής υποκείμενης νόσου, 100 (67%) δεν παρουσίαζαν κάποια υποκείμενη πάθηση που να αποτελούσε ένδειξη εμβολιασμού εκείνη την περίοδο (62).

Στην Καλιφόρνια, κατά τις περιόδους γρίπης 2003-04 και 2004-05, το 51% των παιδιών με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη που απεβίωσαν και το 40% των παιδιών που χρειάστηκαν εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας δεν είχαν κάποια υποκείμενη πάθηση (63).

Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι, αν και οι θάνατοι είναι περισσότερο συνήθεις στα παιδιά με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση επιπλοκών της γρίπης, η πλειονότητα των παιδιατρικών θανάτων συμβαίνει σε παιδιά όλων των ηλικιακών ομάδων, χωρίς υποκείμενες καταστάσεις υψηλού κινδύνου.(64,65,66)

Ο ρόλος της εργαστηριακής διάγνωσης

Οι πληροφορίες από το σύστημα επιτήρησης για τη γρίπη και οι διαγνωστικές εξετάσεις μπορούν να βοηθήσουν την κλινική κρίση και να καθοδηγήσουν τις θεραπευτικές αποφάσεις. Ωστόσο, σε μια πρόσφατη μελέτη, μόνο το 69% των ιατρών δήλωσαν ότι εξετάζουν τους ασθενείς τους για γρίπη κατά τη διάρκεια των ενδημικών περιόδων (67). Η ακρίβεια της κλινικής διάγνωσης που βασίζεται μόνο στα συμπτώματα είναι περιορισμένη καθώς τα συμπτώματα ασθενειών που προκαλούνται από άλλα παθογόνα αλληλοεπικαλύπτονται σημαντικά με αυτά της γρίπης (22,35, 36).

Οι διαθέσιμες διαγνωστικές εξετάσεις για τη γρίπη περιλαμβάνουν: i) την καλλιέργεια του ιού, ii) τις ορολογικές εξετάσεις, iii) την ταχεία εξέταση αντιγόνου, iv) την αλυσιδωτή αντίδραση ανάστροφης (αντίστροφης) τρανσκριπτάσης πολυμεράσης (RT-PCR) και εξετάσεις ανοσοφθορισμού (68).

Η απομόνωση του ιού με καλλιέργεια αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς, διότι δίνει τη δυνατότητα να χαρακτηριστούν τα στελέχη που κυκλοφορούν στην κοινότητα και να εξεταστεί η ευαισθησία τους στα αντιικά φάρμακα. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι PCR για την ανίχνευση πυρηνικών οξέων της γρίπης. Οι δοκιμασίες PCR είναι αρκετά ευαίσθητες και έχουν υψηλή αξιοπιστία, αλλά δεν χρησιμοποιούνται ευρέως σε διαγνωστικά εργαστήρια. Μεγάλη πρόοδος έχει σημειωθεί πρόσφατα στην ταχεία διάγνωση της γρίπης με την χρήση ανοσοφθορισμού ή ανοσοενζυμικών μεθόδων για την ανίχνευση αντιγόνου του ιού. Ο ανοσοφθορισμός έχει μέτρια ευαισθησία και απαιτεί εκπαίδευση και πείρα στην ερμηνεία του αποτελέσματος. Αντίθετα, σήμερα υπάρχουν μέθοδοι ανίχνευσης αντιγόνου του ιού που κατά κύριο λόγο βασίζονται σε ανοσοενζυμική μέθοδο. Οι μέθοδοι αυτές έχουν μέτρια έως ικανοποιητική ευαισθησία και υψηλή ειδικότητα, γίνονται ταχύτατα (εντός 15 λεπτών) και για την εκτέλεσή τους δεν απαιτείται εκπαίδευση και πείρα. Με την χρήση τους δίνεται η δυνατότητα στον κλινικό γιατρό να διαπιστώσει άμεσα εάν ο ασθενής πάσχει ή όχι από γρίπη και να χορηγήσει αντιική θεραπεία, εφόσον το θεωρήσει απαραίτητο. Οι ορολογικές μέθοδοι έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, απαιτείται όμως και δείγμα ορού στην ανάρρωση, μετά 3 εβδομάδες, με αποτέλεσμα η διάγνωση να καθυστερεί σημαντικά.

Όπως με κάθε διαγνωστική δοκιμασία, τα αποτελέσματα πρέπει να συνεκτιμώνται

ταυτόχρονα με τις λοιπές κλινικές και επιδημιολογικές πληροφορίες που είναι διαθέσιμες. Η ευαισθησία και ειδικότητα κάθε εξέτασης για τη γρίπη ποικίλει ανάλογα με το εργαστήριο που πραγματοποιεί την εξέταση, το είδος της εξέτασης, το είδος του δείγματος που εξετάζεται, την ποιότητα του δείγματος και τη χρονική στιγμή συλλογής του δείγματος ως προς την έναρξη της νόσου.

Μεταξύ των δειγμάτων από το αναπνευστικό, τα ρινοφαρυγγικά και ρινικά δείγματα είναι πιο αποδοτικά κατά την καλλιέργεια του ιού ή την ταχεία ανίχνευση του αντιγόνου σε σχέση με τα φαρυγγικά επιχρίσματα (throat swabs) (69).

Θετικές διαγνωστικές εξετάσεις για τη γρίπη έχουν αναφερθεί έως και 7 ημέρες μετά τον εμβολιασμό με το LAIV (70).

Στο εμπόριο διατίθενται ταχείες διαγνωστικές δοκιμασίες που μπορούν να ανιχνεύσουν τους ιούς της γρίπης εντός 30 λεπτών (71, 72). Κάποια από τα tests αυτά έχουν λάβει άδεια για χρήση σε εξωτερικούς ασθενείς, ενώ άλλα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο στο περιβάλλον ενός σχετικά πολύπλοκου κλινικού εργαστηρίου. Οι ταχείες αυτές διαγνωστικές δοκιμασίες διαφέρουν ως προς τους τύπους των ιών της γρίπης που μπορούν να ανιχνεύσουν και ανάλογα με το αν μπορούν να διακρίνουν τους διάφορους τύπους του ιού.

Κάποια test μπορούν να ανιχνεύσουν 1) μόνο τους ιούς τύπου A, 2) τους ιούς γρίπης τύπου A και τύπου B, αλλά δε μπορούν να τους διακρίνουν μεταξύ τους ή 3) τους ιούς της γρίπης τύπου A και τύπου B και να τους διακρίνουν μεταξύ τους. Καμία από τις ταχείες διαγνωστικές εξετάσεις δε μπορεί να διακρίνει τους υπότυπους του ιού της γρίπης A.

Τα είδη των δειγμάτων που γίνονται αποδεκτά για χρήση (πχ. ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα ή εκπλύματα) επίσης διαφέρουν ανάλογα με την εξέταση, αλλά όλα αποδίδουν περισσότερο ***όταν συλλέγονται κατά το δυνατόν εγγύτερα στην έναρξη της νόσου.***

Η ειδικότητα και, ιδιαίτερα, η ευαισθησία των ταχέων δοκιμασιών είναι χαμηλότερες σε σύγκριση με την καλλιέργεια του ιού και ποικίλουν ανάλογα με το test (68, 71-73). Τα ταχεία test για τη γρίπη έχουν υψηλή ειδικότητα (>90%), αλλά μέτρια ευαισθησία (<70%). Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η ευαισθησία μπορεί να είναι μόλις 42% στην κλινική πράξη (74). Τα ταχεία test φαίνεται να έχουν υψηλότερη ευαισθησία στα μικρότερα παιδιά, σε σύγκριση με τους ενήλικες, πιθανώς, καθώς τα μικρότερα παιδιά αποβάλλουν υψηλότερες συγκεντρώσεις των ιών της γρίπης σε σχέση με τους ενήλικες (75).

Η RT-PCR έχει υψηλότερη ευαισθησία στην ανίχνευση της λοίμωξης με ιό της γρίπης συγκρινόμενη με την καλλιέργεια του ιού, οι ταχείες δοκιμασίες έχουν χαμηλότερη ευαισθησία από την καλλιέργεια συγκρινόμενες με την RT-PCR.

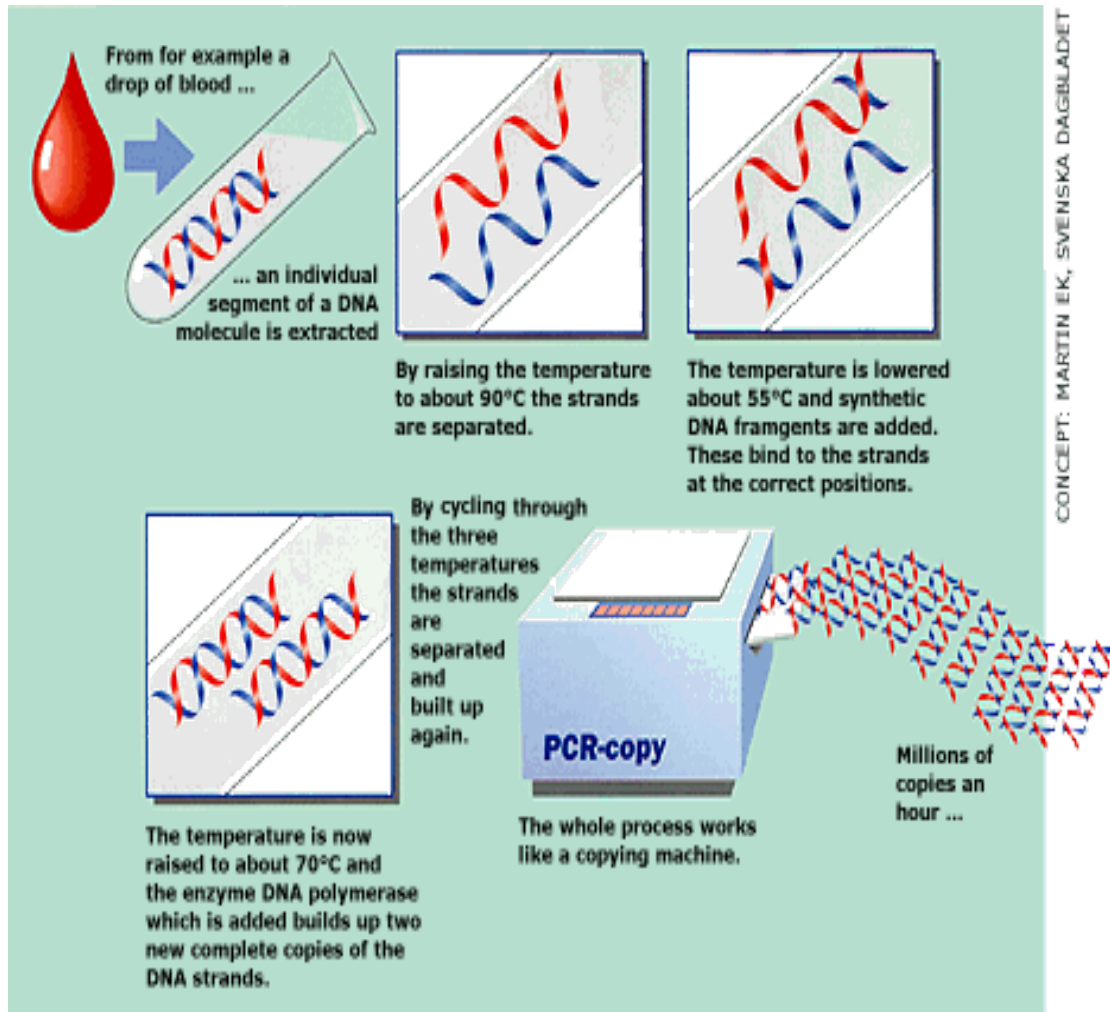
Οι περιορισμοί των ταχέων διαγνωστικών εξετάσεων πρέπει να είναι απολύτως κατανοητοί για τη σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Τα θετικά αποτελέσματα είναι γενικά αξιόπιστα όταν η δραστηριότητα του ιού στην κοινότητα είναι υψηλή και είναι χρήσιμα στη λήψη της απόφασης για έναρξη αντιϊκής αγωγής. Τα αρνητικά αποτελέσματα είναι λιγότερο χρήσιμα στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων για το μεμονωμένο ασθενή, όταν η δραστηριότητα της γρίπης στην κοινότητα είναι αυξημένη. Εξαιτίας της χαμηλής ευαισθησίας των ταχέων test, οι ιατροί πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο επιβεβαίωσης των αρνητικών αποτελεσμάτων με καλλιέργεια ή άλλα μέσα, λόγω της πιθανότητας ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος, ειδικά κατά την περίοδο αιχμής της δραστηριότητας του ιού.

Η προγνωστική αξία των ταχέων εξετάσεων είναι χαμηλότερη κατά τις περιόδους χαμηλής δραστηριότητας της γρίπης (73).

Όταν η τοπική δραστηριότητα της γρίπης είναι υψηλή, για τα άτομα με σοβαρά συμπτώματα από το αναπνευστικό ή οξεία αναπνευστική νόσο, που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για επιπλοκές από τον ιό της γρίπης, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο να τεθούν σε αντιϊκή θεραπεία παρά το αρνητικό αποτέλεσμα της ταχείας εξέτασης, εκτός αν η νόσος μπορεί να αποδοθεί σε άλλα αίτια. Ωστόσο, καθώς ορισμένες βακτηριακές λοιμώξεις μπορούν να προκαλέσουν συμπτώματα παρόμοια με αυτά της γρίπης, αν υπάρχει υποψία βακτηριακής λοίμωξης, ο ασθενής θα πρέπει να εξετάζεται και να αντιμετωπίζεται κατάλληλα. Επιπρόσθετα, οι δευτεροπαθείς διεισδυτικές βακτηριακές λοιμώξεις μπορεί να αποτελέσουν σοβαρή επιπλοκή της γρίπης.

Παρά τις διαθέσιμες ταχείες διαγνωστικές εξετάσεις, τα κλινικά δείγματα που συλλέγονται για καλλιέργεια του ιού στο πλαίσιο των συστημάτων επιδημιολογικής επιτήρησης είναι πολύ σημαντικά για τους σκοπούς της επιτήρησης. Μόνο οι απομονωμένοι σε καλλιέργεια ιοί της γρίπης μπορούν να προσφέρουν συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τα κυκλοφορούντα στελέχη και τους υπότυπους των ιών της γρίπης και δεδομένα σχετικά με την ανθεκτικότητα στα αντι-ϊκά φάρμακα. Οι πληροφορίες αυτές είναι απαραίτητες για να συγκριθούν τα τρέχοντα κυκλοφορούντα στελέχη με τα στελέχη του εμβολίου, να καθοδηγηθούν οι αποφάσεις σχετικά με την θεραπεία της γρίπης και τη χημειοπροφύλαξη και για να κατασκευαστεί το εμβόλιο

για την επόμενη χρονιά. Ακόμη, τα απομονωμένα ιικά στελέχη είναι απαραίτητα για την παρακολούθηση της αντοχής στα αντι-ικά φάρμακα και της εμφάνισης νέων υπότυπων του ιού της ανθρώπινης γρίπης Α που μπορούν να θέσουν απειλή πανδημίας. Η επιτήρηση για τη γρίπη από κρατικά και τοπικά συστήματα υγείας και το CDC μπορεί να προσφέρει πληροφορίες σχετικά με τους κυκλοφορούντες ιούς της γρίπης στην κοινότητα, οι οποίες με τη σειρά τους μπορούν να βοηθήσουν στη διαμόρφωση αποφάσεων σχετικά με το εάν ένα κλινικά συμβατό σύνδρομο είναι όντως γρίπη.



Εικόνα 5: Από μία σταγόνα αίματος εκχλιζεται ένα μεμονωμένο τμήμα ενός μορίου DNA. Με την αύξηση της θερμοκρασίας στους 90°C οι έλικες του μορίου διαχωρίζονται. Η θερμοκρασία μειώνεται τώρα στους 55°C και προστίθενται κλάσματα συνθετικού DNA, τα οποία δεσμεύονται στις έλικες στις σωστές θέσεις. Η θερμοκρασία αυξάνεται στους 70°C και το ένζυμο DNA πολυμεράση που προστίθεται, δομεί δύο νέα, πλήρη αντίγραφα των ελίκων DNA. Με την κυκλική επανάληψη της διαδικασίας στις 3 αυτές θερμοκρασίες, οι έλικες διαχωρίζονται και δομούνται ξανά. Η όλη διαδικασία λειτουργεί ως αντιγραφικό μηχάνημα δημιουργώντας εκατομμύρια αντίγραφα σε μία ώρα.

Επιλογές για τον έλεγχο της γρίπης

Η πιο αποτελεσματική στρατηγική για την πρόληψη της γρίπης είναι ο *ετήσιος εμβολιασμός*. Οι στρατηγικές που επικεντρώνονται στον εμβολιασμό ρουτίνας των ατόμων που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών από τη γρίπη συστήνονται από πολλών ετών. Ωστόσο, το ποσοστό εμβολιασμού στην πλειονότητα αυτών των ομάδων παραμένει χαμηλό.

Ο εμβολιασμός ρουτίνας κάποιων ατόμων (πχ. παιδιών, ατόμων με κίνδυνο επιπλοκών από τη γρίπη και των επαγγελματιών υγείας) που λειτουργούν ως πηγή μετάδοσης του ιού της γρίπης μπορεί να προσφέρει επιπλέον προστασία σε άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση επιπλοκών και να μειώσει το συνολικό φορτίο της γρίπης, αλλά τα επίπεδα κάλυψης των ατόμων αυτών πρέπει να αυξηθούν πριν μπορέσει να υπολογιστεί με αξιοπιστία η επίδραση στη μετάδοση του ιού.

Τα *αντι-ιικά φάρμακα* για τη χημειοπροφύλαξη ή τη θεραπεία της γρίπης δρουν συμπληρωματικά ως προς το εμβόλιο, αλλά δε μπορούν να υποκαταστήσουν τον ετήσιο εμβολιασμό. Ωστόσο, τα αντιικά φάρμακα υποχρησιμοποιούνται στους νοσηλευόμενους ασθενείς με γρίπη και σε αυτούς που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου (76).

Οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις (πχ. σύσταση για συχνό πλύσιμο των χεριών και γενικά μέτρα υγιεινής) είναι λογικές και ανέξοδες. Έχει αποδειχθεί, ότι οι στρατηγικές αυτές μειώνουν τις ασθένειες του αναπνευστικού (77,78), αλλά δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς ώστε να καθοριστεί αν μειώνουν τη μετάδοση του ιού της γρίπης. Παρομοίως, υπάρχουν λίγα διαθέσιμα δεδομένα για την εκτίμηση της επίδρασης των στρατηγικών ελέγχου των αναπνευστικών λοιμώξεων στο επίπεδο της κοινότητας (πχ. κλείσιμο σχολείων, αποφυγή μαζικών συγκεντρώσεων ή χρήση προστατευτικών μέσων για το αναπνευστικό) στη μείωση της μετάδοσης του ιού της γρίπης κατά τις περιόδους εποχικής έξαρσης του ιού (79,80).

Δραστικότητα, αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του εμβολίου της γρίπης

Η δραστικότητα (efficacy) (δηλ. αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της νόσου μεταξύ των εμβολιασμένων ατόμων σε ελεγχόμενες μελέτες) και η αποτελεσματικότητα (effectiveness) (δηλ. η αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της νόσου σε εμβολιασμένους πληθυσμούς στην κοινότητα) του εμβολίου της γρίπης εξαρτώνται εν μέρει από την ηλικία και την ανοσολογική κατάσταση του εμβολιαζόμενου, το βαθμό ομοιότητας των στελεχών του εμβολίου με τα κυκλοφορούντα στελέχη αλλά και από τα αποτελέσματα που αξιολογούνται.

Σε μελέτες της δραστικότητας και αποτελεσματικότητας του εμβολίου της γρίπης έχουν χρησιμοποιηθεί πολλά μέτρα αξιολόγησης του αποτελέσματος, όπως η πρόληψη της οξείας αναπνευστικής νόσου που χρήζει ιατρικής παρακολούθησης (medically attended acute respiratory illness, MAARI), η πρόληψη της νόσησης από εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη, η πρόληψη των νοσηλειών και των θανάτων που σχετίζονται με γρίπη ή πνευμονία και η πρόληψη της ορομετατροπής στα κυκλοφορούντα στελέχη του ιού της γρίπης.

Η δραστικότητα ή αποτελεσματικότητα ως προς πιο ειδικά αποτελέσματα, όπως η εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη, τυπικά θα είναι υψηλότερη από ότι για λιγότερο ειδικά αποτελέσματα, όπως η MAARI, καθώς τα αίτια της MAARI περιλαμβάνουν λοιμώξεις από άλλα παθογόνα, τις οποίες δεν αναμένεται να προλαμβάνει ο εμβολιασμός κατά της γρίπης (81).

Οι μελέτες παρατήρησης που συγκρίνουν λιγότερο ειδικά αποτελέσματα μεταξύ εμβολιασμένων και μη πληθυσμών, υπόκεινται σε συστηματικά σφάλματα που είναι δύσκολο να ελεγχθούν κατά τη διάρκεια των αναλύσεων. Για παράδειγμα, μία μελέτη παρατήρησης που καθορίζει πως ο εμβολιασμός κατά της γρίπης μειώνει τη συνολική θνησιμότητα μπορεί να εμπεριέχει συστηματικό σφάλμα, αν τα πιο υγιή άτομα που συμμετέχουν είναι πιο πιθανό να εμβολιαστούν (82, 83).

Η πιο πειστική απόδειξη της δραστικότητας του εμβολίου είναι οι τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες που αξιολογούν ως αποτέλεσμα την εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λοίμωξη με τον ιό της γρίπης, αλλά τέτοιες μελέτες δε μπορούν να διενεργηθούν για λόγους ηθικής σε ομάδες για τις οποίες συστήνεται ο ετήσιος εμβολιασμός.

Σύνθεση του εμβολίου κατά της γρίπης

Τόσο το LAIV όσο και το TIV περιέχουν στελέχη του ιού της γρίπης που είναι αντιγονικά ισοδύναμα με τα στελέχη που προτείνονται ετησίως: ένα στέλεχος ιού γρίπης τύπου A (H3N2), ένα στέλεχος ιού γρίπης τύπου A (H1N1) και ένας στέλεχος ιού γρίπης B.

Κάθε χρόνο, ένα ή περισσότερα στελέχη του εμβολίου μπορεί να τροποποιούνται με βάση τα στοιχεία από την επιδημιολογική επιτήρηση στην Ασία και το Νότιο Ημισφαίριο κατά την άνοιξη και το καλοκαίρι.

Οι ιοί και για τους δύο τρέχοντες τύπους εμβολίων που έχουν εγκριθεί αναπτύσσονται σε αυγά. Και τα δύο εμβόλια χορηγούνται σε ετήσια βάση, ώστε να προσφέρουν μέγιστη προστασία κατά της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης.

Μείζονες διαφορές μεταξύ TIV και LAIV

Κατά την προετοιμασία του TIV, οι ιοί που εμπεριέχονται στο εμβόλιο μετατρέπονται σε μη λοιμογόνους (δηλ. αδρανοποιούνται ή θανατώνονται) (84). Στις ΗΠΑ διατίθενται μόνο TIV εμβόλια που περιέχουν το λιπιδικό τμήμα της μεμβράνης του ιού (subvirion) ή κεκαθαρμένα επιφανειακά αντιγόνα (συχνά αναφέρονται και ως “split” και subunit εμβόλια, αντίστοιχα). Το εμβόλιο TIV δεν περιέχει ζωντανούς ιούς και για το λόγο αυτό δε μπορεί να προκαλέσει γρίπη.

Το LAIV περιέχει ζώντες, εξασθενημένους ιούς που μπορούν να προκαλέσουν ήπια σημεία ή συμπτώματα της νόσου, όπως ρινική καταρροή, ρινική συμφόρηση, πυρετό ή φαρυγγαλγία. Το LAIV χορηγείται με ενδορρινικό ψεκάσθηρα, ενώ το TIV χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση. Το LAIV έχει εγκριθεί στις Η.Π.Α. για χρήση σε μη έγκυες γυναίκες και για υγιή άτομα ηλικίας 2-49 ετών· η ασφάλειά του δεν έχει επιβεβαιωθεί σε άτομα με υποκείμενες παθήσεις που προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές της γρίπης. Πρόσφατα, εγκρίθηκε η χρήση του εμβολίου αυτού και στην Ευρώπη για υγιή παιδιά και εφήβους 2-17 ετών. Το TIV έχει εγκριθεί για χρήση σε άτομα > 6 μηνών, τόσο υγιή όσο και με υποκείμενες χρόνιες παθήσεις.

Προστασία μετά τον εμβολιασμό

Η προστασία εναντίον της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης μετά τον εμβολιασμό καταδεικνύεται από την εμφάνιση ανασταλτικών της αιμοσυγκόλλησης αντισωμάτων και εξουδετερωτικών αντισωμάτων στον ορό (10, 85). Η αύξηση των επιπέδων των αντισωμάτων που προκαλείται από τον εμβολιασμό μειώνει τον κίνδυνο νόσησης από τα στελέχη που είναι αντιγονικά παρόμοια με τα στελέχη του ίδιου τύπου ή υπότυπου του ιού που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο (86-89).

Η πλειοψηφία των υγιών παιδιών και ενηλίκων αναπτύσσουν υψηλούς τίτλους αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό (87, 90).

Αν και η επίτευξη αυξημένων τίτλων αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό, συσχετίζεται καλά με την ανοσία σε επίπεδο πληθυσμού, η σημασία της επίτευξης ή της αποτυχίας επίτευξης συγκεκριμένου ουδού αντισωμάτων δεν είναι καλά κατανοητή σε ατομικό επίπεδο.

TIV

Ανοσογονικότητα,δραστηκότητα και αποτελεσματικότητα του TIV

Παιδιά

Τα παιδιά ηλικίας >6 μηνών τυπικά εμφανίζουν προστατευτικά επίπεδα αντιγριπικών αντισωμάτων έναντι συγκεκριμένων στελεχών του ιού της γρίπης μετά τη λήψη του προτεινόμενου αριθμού δόσεων του εμβολίου της γρίπης (85,90,91-96). Στις περισσότερες περιόδους γρίπης, ένα ή περισσότερα αντιγόνα του εμβολίου τροποποιούνται σε σχέση με αυτά του εμβολίου της προηγούμενης περιόδου. Στα ακόλουθα έτη και καθώς τα αντιγόνα του εμβολίου αλλάζουν, τα παιδιά ηλικίας < 9 ετών που έλαβαν μόνο 1 δόση του εμβολίου κατά τον πρώτο χρόνο εμβολιασμού τους είναι λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν ανοσία , σε σύγκριση με τα παιδιά που έλαβαν 2 δόσεις κατά το πρώτο έτος εμβολιασμού (97-99).

Όταν τα αντιγόνα του εμβολίου δεν αλλάζουν από μία περίοδο στην επόμενη, τα παιδιά ηλικίας 6-23 μηνών που ξεκινούν με μία μονή δόση του εμβολίου την άνοιξη ακολουθούμενη από μία δόση το φθινόπωρο επιτυγχάνουν παρόμοια απόκριση των αντισωμάτων σε σύγκριση με το σχήμα που περιλαμβάνει χορήγηση 2 δόσεων το φθινόπωρο (100). Ωστόσο, σε μία μελέτη που διενεργήθηκε κατά τη διάρκεια μιας περιόδου στην οποία τα αντιγόνα του εμβολίου δεν είχαν μεταβληθεί σε σχέση με την προηγούμενη περίοδο, η εκτιμώμενη αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά της ILI (Influenza Like Illness) σε υγιή παιδιά που είχαν λάβει μία δόση του εμβολίου κατά την προηγούμενη περίοδο και μία στην περίοδο της μελέτης ,ήταν 62% έναντι 82% σε παιδιά που είχαν λάβει 2 δόσεις, με μεσοδιάστημα >4 εβδομάδων κατά την περίοδο της μελέτης (101).

Η αντισωματική απόκριση στα παιδιά με υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών που σχετίζονται με τη γρίπη (πχ. παιδιά με χρόνιες παθήσεις) μπορεί να είναι χαμηλότερη, σε σχέση με αυτή που αναφέρεται τυπικά στα υγιή παιδιά (102,103). Ωστόσο, η αντισωματική απόκριση των παιδιών με άσθμα είναι παρόμοια με αυτή των υγιών παιδιών και δε μεταβάλλεται σημαντικά κατά τις εξάρσεις του άσθματος που

απαιτούν βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση με πρεδνιζόνη (104).

Οι μελέτες αποτελεσματικότητας του εμβολίου υπέδειξαν ότι απαιτούνται 2 δόσεις για την εξασφάλιση επαρκούς προστασίας κατά το πρώτο έτος εμβολιασμού των παιδιών. Στα παιδιά ηλικίας < 5 ετών που δεν εμβολιάστηκαν ποτέ κατά της γρίπης ή που έλαβαν μία μόνο δόση του εμβολίου κατά τον πρώτο χρόνο εμβολιασμού τους, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με τα παιδιά που έλαβαν 2 δόσεις στον πρώτο χρόνο εμβολιασμού.

Δύο πρόσφατες, μεγάλες αναδρομικές μελέτες σε μικρότερα παιδιά που έλαβαν μία μόνο δόση TIV κατά το πρώτο χρόνο εμβολιασμού κατέληξαν ότι δεν παρατηρήθηκε μείωση στις επισκέψεις στα ιατρεία που σχετίζονταν με ILI σε σύγκριση με τα ανεμβολίαστα παιδιά (101,105). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και από μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων σε παιδιά 6-59 μηνών (106). Τα αποτελέσματα αυτά, σε συνδυασμό με το δεδομένα της ανοσογονικότητας που υποδεικνύουν σημαντικά αυξημένη αντισωματική απάντηση όταν τα μικρότερα παιδιά λαμβάνουν 2 δόσεις του εμβολίου, αποτελούν τη βάση των συστάσεων **για εμβολιασμό όλων των παιδιών <9 ετών που εμβολιάζονται για πρώτη φορά με 2 δόσεις του εμβολίου με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων.**

Ορισμένες μελέτες έδειξαν δραστικότητα ή αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε παιδιά ηλικίας >6 μηνών, αν και οι εκτιμήσεις ποίκιλαν. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη που διενεργήθηκε κατά τη διάρκεια 5 περιόδων γρίπης (1985-1990) στις ΗΠΑ μεταξύ παιδιών ηλικίας 1-15 ετών, ο ετήσιος εμβολιασμός μείωσε την εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη Α σημαντικά (77%-91%) (87).

Μια ετήσια μελέτη στην οποία γινόταν σύγκριση με ομάδα placebo ανέφερε 56% δραστικότητα του εμβολίου κατά της εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης σε υγιή παιδιά ηλικίας 3-9 ετών και 100% σε υγιή παιδιά και εφήβους 10-18 ετών (107,108).

Σε άλλη μη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε παιδιά ηλικίας 2-6 ετών και 7-14 ετών που έπασχαν από άσθμα, η δραστικότητα του εμβολίου ήταν 54% και 78% κατά της εργαστηριακά επιβεβαιωμένης λοίμωξης με γρίπη τύπου Α και 22% και 60% κατά της εργαστηριακά επιβεβαιωμένης λοίμωξης με γρίπη τύπου Β, αντίστοιχα. Τα εμβολιασμένα παιδιά ηλικίας 2-4 ετών με άσθμα δεν είχαν σημαντικά λιγότερες λοιμώξεις με γρίπη τύπου Β σε σχέση με την ομάδα ελέγχου σε αυτή τη μελέτη (109). Ο εμβολιασμός μπορεί ακόμα να προσφέρει προστασία από τις εξάρσεις του άσθματος (110). Ωστόσο, άλλες μελέτες σε παιδιά με άσθμα δεν έδειξαν μείωση των εξάρσεων (111). Λόγω της αναγνωρισμένης νοσηρότητας που προκαλεί η γρίπη σε

παιδιά με άλλες χρόνιες παθήσεις ή ανοσοκαταστολή και των από μακρού συστάσεων για εμβολιασμό των παιδιών αυτών, δεν έχουν πραγματοποιηθεί τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με ομάδα placebo μελέτες στις ομάδες αυτές του πληθυσμού διότι εγείρονται ηθικοί προβληματισμοί .

Μια αναδρομική μελέτη που διενεργήθηκε μεταξύ 30.000 περίπου παιδιών ηλικίας 6 μηνών- 8 ετών κατά την περίοδο γρίπης 2003-2004, στα οποία χορηγήθηκε εμβόλιο με στελέχη που δεν ταίριαζαν απόλυτα με τα κυκλοφορούντα, έδειξε 51% αποτελεσματικότητα του εμβολίου ως προς την κλινικά διαγνωσμένη πνευμονία ή γρίπη (δηλ. χωρίς εργαστηριακή επιβεβαίωση της γρίπης) που έχρηζε ιατρικής παρακολούθησης στα πλήρως εμβολιασμένα παιδιά και 49% αποτελεσματικότητα σε περίπου 5000 παιδιά ηλικίας 6-23 μηνών (105). Μία άλλη αναδρομική μελέτη ανάλογου μεγέθους, αλλά περιορισμένη σε υγιή παιδιά ηλικίας 6-21 μηνών, που διενεργήθηκε την ίδια περίοδο στο Denver εκτίμησε πως η κλινική αποτελεσματικότητα των 2 δόσεων TIV κατά της πνευμονίας ή των ιατρικών επισκέψεων που σχετίζονται με τη γρίπη ήταν 87% (101). Στα παιδιά, η αποτελεσματικότητα του TIV μπορεί να αυξηθεί με την ηλικία (87,112).

Σε κάποιες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι το TIV μειώνει την οξεία μέση ωτίτιδα (ΟΜΩ). Δύο μελέτες ανέφεραν ότι το TIV μειώνει τον κίνδυνο της ΟΜΩ που σχετίζεται με τη γρίπη κατά περίπου 30% στα παιδιά μέσης ηλικίας 20 και 27 μηνών, αντίστοιχα (113,114). Ωστόσο, μια μελέτη που διενεργήθηκε μεταξύ παιδιών μέσης ηλικίας 14 μηνών έδειξε ότι το TIV δεν ήταν αποτελεσματικό εναντίον της ΟΜΩ (108). Η αποτελεσματικότητα του αντιγριπικού εμβολίου εναντίον της οξείας μέσης ωτίτιδας, η οποία οφείλεται σε μια ποικιλία παθογόνων και δε διαγιγνώσκεται τυπικά με καλλιέργεια του ιού, αναμένεται να είναι σχετικά χαμηλή όταν αξιολογείται ένα μη ειδικό κλινικό αποτέλεσμα.

Ανοσοκατεσταλμένα άτομα

Το εμβόλιο TIV προκαλεί παραγωγή επαρκών συγκεντρώσεων αντισωμάτων κατά της γρίπης στα εμβολιασμένα άτομα που έχουν μολυνθεί με τον ιό HIV και τα οποία εμφανίζουν ελάχιστα συμπτώματα που σχετίζονται με το AIDS και έχουν φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογικό αριθμό Τ-λεμφοκυττάρων CD4+ (116-118). Στους ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο της HIV νόσου και χαμηλούς αριθμούς CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων, το TIV δεν προκαλεί την παραγωγή προστατευτικών

τίτλων αντισωμάτων (118,119), ενώ μια δεύτερη δόση του εμβολίου δε βελτιώνει την ανοσολογική απάντηση σε αυτά τα άτομα (119,120). Μια τυχαιοποιημένη μελέτη ,ελεγχόμενη με ομάδα placebo καθόρισε ότι το εμβόλιο TIV είχε υψηλή αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της συμπτωματικής, εργαστηριακά επιβεβαιωμένης λοίμωξης με τον ιό της γρίπης σε μολυσμένους με τον ιό HIV ασθενείς με 400 CD4+ T-λεμφοκύτταρα/mm³ κατά μέσο όρο. Ωστόσο, στη μελέτη αυτή συμμετείχε περιορισμένος αριθμός ατόμων με αριθμό CD4+ T-λεμφοκυττάρων <200 (120). Μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη σε άτομα με HIV λοίμωξη καθόρισε ότι ο εμβολιασμός κατά της γρίπης ήταν περισσότερο αποτελεσματικός σε άτομα με >100 CD4+ κύτταρα και-μεταξύ αυτών-στα άτομα με < 30.000 αντίγραφα του ιού HIV-τύπου 1/ mL (121).

Σύμφωνα με κάποιες μικρές μελέτες, η ανοσογονικότητα σε άτομα με μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων διαφέρει ανάλογα με το είδος του μοσχεύματος. Μεταξύ των ατόμων με νεφρικά ή καρδιακά μοσχεύματα, το ποσοστό αυτών που ανέπτυξε προστατευτικές συγκεντρώσεις αντισωμάτων στο ορό ήταν παρόμοιο ή ελάχιστα χαμηλότερο με αυτό των υγιών ατόμων (122-124). Ωστόσο, μια μελέτη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος έδειξε σημαντικά μειωμένη ανοσολογική απάντηση στον εμβολιασμό κατά της γρίπης (125-127), ειδικά αν ο εμβολιασμός έλαβε χώρα εντός 6 μηνών από τη μεταμόσχευση (125).

Έγκυες και Νεογνά

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι έγκυες εάν νοσήσουν από γρίπη διατρέχουν οι ίδιες υψηλό κίνδυνο επιπλοκών. Οι έγκυες αναπτύσσουν προστατευτικούς τίτλους αντιγριπικών αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό (128, 129). Επιλέον, η παθητική μεταφορά αντιγριπικών αντισωμάτων μπορεί να προσφέρει προστασία από την εμβολιασμένη μητέρα στο νεογνό (128, 130-132).

Μια αναδρομική μελέτη βασιζόμενη σε κλινικά δεδομένα που διενεργήθηκε μεταξύ 1998 και 2003 κατέγραψε μια μη στατιστικά σημαντική τάση προς λιγότερα επεισόδια MAARI κατά τη διάρκεια μιας περιόδου γρίπης στις εμβολιασμένες έγκυες σε σύγκριση με τις μη εμβολιασμένες και σημαντικά λιγότερα επεισόδια MAARI στην αιχμή της περιόδου γρίπης (129). Ωστόσο, σε άλλη αναδρομική μελέτη που διενεργήθηκε μεταξύ 1997 και 2002 που χρησιμοποίησε τα αρχεία των κλινικών δεδομένων δεν έδειξε μείωση των ILI στις εμβολιασμένες έγκυες γυναίκες ή τα

νεογνά τους (133). Επίσης, μελέτη που πραγματοποιήθηκε μεταξύ 1995 και 2001, έδειξε πως οι επισκέψεις σε ιατρεία, λόγω λοιμώξεων του αναπνευστικού στα νεογνά δεν παρουσίασαν σημαντική μείωση (134).

Τέλος, οι μελέτες για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου στις έγκυες γυναίκες δεν συμπεριλάμβαναν ειδικά αποτελέσματα, όπως η εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη στις γυναίκες ή τα νεογνά τους.

Δοσολογία, χορήγηση και αποθήκευση του TIV.

Η σύνθεση του TIV διαφέρει ανάλογα με τον παρασκευαστή και πρέπει να αναζητούνται τα εσωκλειόμενα φυλλάδια οδηγιών της κάθε συσκευασίας. Η φαρμακοτεχνική μορφή του TIV σε φιαλίδια πολλαπλών δόσεων περιέχει το συντηρητικό thimerosal, ενώ είναι διαθέσιμα και παρασκευάσματα μονής δόσης που δεν περιέχουν συντηρητικό. Το TIV πρέπει να αποθηκεύεται στους 35° F-46° F (2° C-8°C) και δεν πρέπει να καταψύχεται. Το TIV που έχει καταψυχθεί πρέπει να απορριφθεί. Οι συστάσεις ως προς τη δοσολογία και τα σχήματα δόσεων ποικίλουν ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα. Εμβόλια που παρασκευάστηκαν για προηγούμενη περίοδο δεν πρέπει να χορηγούνται για προστασία σε καμία ακόλουθη περίοδο.

Για την χορήγηση του TIV συστήνεται η ενδομυϊκή οδός. Οι ενήλικες και τα μεγαλύτερα παιδιά πρέπει να εμβολιάζονται στο δελτοειδή μυ. Στα άτομα αυτά πρέπει να εξετάζεται η χρήση βελόνων μήκους > 25 mm, καθώς μικρότερες βελόνες μπορεί να μην είναι αρκετά μακριές ώστε να διεισδύσουν στο μυϊκό ιστό σε κάποιους ενήλικες και μεγαλύτερα παιδιά (135).

Τα βρέφη πρέπει να εμβολιάζονται στην προσθιοπλάγια επιφάνεια του μηρού.

Επιπλοκές από τον εμβολιασμό με TIV

Οι μελέτες υποστηρίζουν την ασφάλεια του ετήσιου εμβολιασμού με TIV σε παιδιά και εφήβους. Η μεγαλύτερη δημοσιευμένη πληθυσμιακή μελέτη μετά την έγκριση του εμβολίου εκτίμησε την ασφάλεια του TIV σε 215.000 παιδιά ηλικίας <18 ετών και 8.476 παιδιά ηλικίας 6-23 μηνών, που συμμετείχαν σε έναν από τους πέντε οργανισμούς HMO (Health Maintenance Organizations) μεταξύ 1993 και 1999. Η μελέτη αυτή δεν έδειξε καμία αύξηση των συμβαμάτων που χρειάστηκαν ιατρική

παρακολούθηση κατά τη διάρκεια των 2 εβδομάδων μετά τον εμβολισμό με αδρανοποιημένο ιό της γρίπης, σε σύγκριση τις περιόδους ελέγχου 3-4 εβδομάδες πριν και μετά τον εμβολιασμό (136). Μια αναδρομική μελέτη που βασίστηκε σε δεδομένα ιατρικών αρχείων από περίπου 45.000 παιδιά ηλικίας 6-23 μηνών παρείχε επιπλέον αποδείξεις που υποστηρίζουν τη συνολική ασφάλεια του TIV σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Ο εμβολιασμός δε συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση σε οποιαδήποτε κλινική εκδήλωση χρήζουσα ιατρικής παρακολούθησης και 13 κλινικές νόσοι, μεταξύ των οποίων οξεία λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, οξεία μέση ωτίτιδα και άσθμα, παρουσίασαν σημαντική μείωση της συχνότητάς τους (137).

Σε μία μελέτη 791 υγιών παιδιών ηλικίας 1-15 ετών, πυρετός μετά τον εμβολιασμό σημειώθηκε σε 11,5% των παιδιών 1-5 ετών, 4,6 % των παιδιών 6-10 ετών και 5,1 % των παιδιών 11-15 ετών (87). Πυρετός, κακουχία, μυαλγία και άλλα συστηματικά συμπτώματα που μπορούν να εμφανιστούν μετά τον εμβολιασμό με το αδρανοποιημένο εμβόλιο συνήθως εκδηλώνονται σε άτομα χωρίς προηγούμενη έκθεση στα αντιγόνα του ιού που περιέχονται στο εμβόλιο (πχ. μικρότερα παιδιά) (138, 139). Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται 6-12 ώρες μετά τον εμβολιασμό και μπορεί να επιμείνουν για 1-2 ημέρες. Τα δεδομένα σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στα παιδιά μετά τον εμβολιασμό κατά της γρίπης είναι διαθέσιμα στο σύστημα VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System). Μία πρόσφατα δημοσιευμένη ανασκόπηση των αναφορών του VAERS που υποβλήθηκαν μετά από χορήγηση του TIV σε παιδιά ηλικίας 6-23 μηνών κατέγραψε ότι οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ο πυρετός, το εξάνθημα, αντιδράσεις στο σημείο εμβολιασμού και σπασμοί, στην πλειοψηφία τους πυρετικοί σπασμοί (140).

Λόγω περιορισμών των συστημάτων αναφοράς, ο καθορισμός της αιτιολογίας για ειδικούς τύπους ανεπιθύμητων ενεργειών, με την εξαίρεση των τοπικών αντιδράσεων στο σημείο εμβολιασμού, συνήθως δεν είναι εφικτός με βάση μόνο τα δεδομένα του VAERS.

Έγκυες και Νεογνά

Ο FDA έχει ταξινομήσει το TIV ως φάρμακο «Κατηγορίας C στην Εγκυμοσύνη», υποδεικνύοντας ότι δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα που

να υποστηρίξουν αλλαγή στην κατηγοριοποίηση.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι *το εμβόλιο της γρίπης δεν προκαλεί βλάβη στο έμβρυο, όταν χορηγείται σε εγκύους και δεν επηρεάζει την ικανότητα αναπαραγωγής.*

Μία μελέτη σε περίπου 2000 έγκυες που εμβολιάστηκαν με TIV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έδειξε απουσία ανεπιθύμητων επιδράσεων στο έμβρυο και κατά τη διάρκεια της νεογνικής και πρώτης παιδικής ηλικίας (141). Μία μελέτη ασθενών μαρτύρων ανά ζεύγη σε 252 έγκυες γυναίκες που εμβολιάστηκαν με TIV κατά τους 6 μήνες πριν τον τοκετό καθόρισε ότι δεν εκδηλώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τον εμβολιασμό στις έγκυες γυναίκες, ενώ δε διαπιστώθηκε διαφορά στην έκβαση της κύησης σε σύγκριση με 826 έγκυες γυναίκες που δεν εμβολιάστηκαν (124). Μεταξύ 2000 και 2003, εκτιμάται ότι εμβολιάστηκαν 2 εκατομμύρια έγκυες γυναίκες και μόνο 20 περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των γυναικών που εμβολιάστηκαν με TIV αναφέρθηκαν στο VAERS σε αυτή την περίοδο, συμπεριλαμβανομένων 9 περιπτώσεων αντίδρασης στο σημείο εμβολιασμού και 8 συστηματικές αντιδράσεις (πχ. πυρετός, κεφαλαλγία, μυαλγία). Επιπρόσθετα αναφέρθηκαν τρεις αποβολές, αλλά δεν προέκυψε αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ αυτών και του εμβολιασμού (142). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και από κάποιες μικρότερες μελέτες (127, 130, 143), ενώ μια πρόσφατη διεθνής ανασκόπηση των δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια του TIV κατέληξε ότι δεν υπάρχουν αποδείξεις που να υποδεικνύουν πρόκληση βλάβης στο έμβρυο (144).

Άτομα με χρόνιες παθήσεις

Σε μια τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη παιδιών και ενηλίκων με άσθμα, δεν αναφέρθηκε αύξηση στη συχνότητα έξαρσης του άσθματος μετά από εμβολιασμό με TIV σε καμία από τις ηλικιακές ομάδες (145), ενώ μια δεύτερη μελέτη δεν έδειξε αύξηση των επεισοδίων εκπνευστικού συριγμού στα εμβολιασμένα παιδιά με άσθμα (110). Μία μελέτη (103) ανέφερε ότι 20%-28% των παιδιών με άσθμα ηλικίας 9 μηνών-18 ετών παρουσίασαν τοπικό άλγος και οίδημα στο σημείο του εμβολιασμού, ενώ μία άλλη μελέτη (93) ανέφερε ότι 23% των παιδιών ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών με χρόνια καρδιολογική ή πνευμονική πάθηση εμφάνισαν τοπικές αντιδράσεις. Μια τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη σε 1952 ενήλικες και παιδιά με άσθμα έδειξε ότι μόνο η αναφορά από τους ασθενείς σωματικών αλγών ήταν συχνότερη μετά τον

εμβολιασμό με TIV (25%) σε σύγκριση με το placebo (21%) (145). Ωστόσο, μια ελεγχόμενη με εικονικό εμβόλιο μελέτη του TIV δεν έδειξε καμιά διαφορά στις τοπικές αντιδράσεις σε 53 παιδιά ηλικίας 6 μηνών- 6 ετών με υποκείμενες παθήσεις υψηλού κινδύνου, καθώς και σε 305 υγιή παιδιά ηλικίας 3-12 ετών (94). Σε παιδιά με υποκείμενες παθήσεις υψηλού κινδύνου, μία μελέτη 52 παιδιών ηλικίας 6 μηνών-3 ετών ανέφερε πυρετό σε 27% των παιδιών και ευερεθιστότητα και αϋπνία σε 25% των παιδιών (93), ενώ τέλος μία μελέτη σε 33 παιδιά ηλικίας 6-18 μηνών ανέφερε ότι ένα παιδί παρουσίασε ευερεθιστότητα και ένα πυρετό και σπασμούς μετά τον εμβολιασμό (146). Στις μελέτες αυτές δε χρησιμοποιήθηκε ομάδα σύγκρισης εικονικό εμβόλιο.

Ανοσοκατεσταλμένα Άτομα

Τα δεδομένα που αποδεικνύουν την ασφάλεια του TIV σε άτομα με HIV λοίμωξη είναι περιορισμένα, αλλά δεν υπάρχουν αποδείξεις που να υποστηρίζουν πως ο εμβολιασμός έχει σημαντικό κλινικό αντίκτυπο στην HIV λοίμωξη ή στην ανοσοεπάρκεια. Μία μελέτη έδειξε μια παροδική (δηλ., για 2-4 εβδομάδες) αύξηση στα επίπεδα του HIV RNA (ριβονουκλεϊκό οξύ) σε ένα άτομο με HIV λοίμωξη μετά από λοίμωξη με τον ιό της γρίπης (147). Οι μελέτες απέδειξαν μια παροδική αύξηση στον πολλαπλασιασμό του HIV-1 στον ορό ή στα περιφερικά μονοπύρηνια κύτταρα των ατόμων με HIV λοίμωξη μετά τον εμβολιασμό (118,148). Ωστόσο, πιο πρόσφατες και καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες δεν κατέγραψαν σημαντική αύξηση στον πολλαπλασιασμό του HIV (149-152). Ο αριθμός των CD4+ T- λεμφοκυττάρων ή η πορεία της HIV νόσου δεν αποδείχθηκε ότι μεταβάλλονται σημαντικά μετά τον εμβολιασμό κατά της γρίπης σε άτομα με HIV λοίμωξη, σε σύγκριση με μη εμβολιασμένα άτομα με HIV λοίμωξη (118,153).

Υπάρχουν περιορισμένες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της αντιρετροϊκής θεραπείας στην αύξηση των επιπέδων HIV RNA ,είτε μετά τη φυσική λοίμωξη με γρίπη είτε μετά τον αντιγριπικό εμβολιασμό (154,155).

Τα δεδομένα είναι εξίσου περιορισμένα σε άτομα με άλλες ανοσοκατασταλτικές καταστάσεις. Σε μικρές μελέτες, ο εμβολιασμός δεν επηρέασε τη λειτουργία των αλλομοσχευμάτων, ούτε προκάλεσε επεισόδια απόρριψης του μοσχεύματος σε ασθενείς που έλαβαν νεφρικά (122,124), καρδιακά (123) ή ηπατικά μοσχεύματα (125).

Υπερευαισθησία

Άμεσες και ενδεχομένως αλλεργικές αντιδράσεις (πχ. ουρτικάρια, αγγειοοίδημα, αλλεργικό άσθμα και συστηματική αναφυλαξία) συμβαίνουν σπάνια μετά τον εμβολιασμό κατά της γρίπης (156,157). Οι αντιδράσεις αυτές πιθανώς προκαλούνται λόγω της υπερευαισθησίας σε κάποια συστατικά του εμβολίου, ενώ η πλειονότητα των αντιδράσεων προκαλούνται από υπολείμματα πρωτεΐνης αυγού. Αν και τα εμβόλια της γρίπης περιέχουν μικρή ποσότητα πρωτεΐνης αυγού, η πρωτεΐνη αυτή μπορεί να προκαλέσει άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε άτομα με σοβαρή αλλεργία στο αυγό. Οι παρασκευαστές χρησιμοποιούν ποικίλα διαφορετικά συνθετικά μίγματα για την απενεργοποίηση του ιού της γρίπης και προσθέτουν αντιβιοτικά για την πρόληψη της βακτηριακής επιμόλυνσης. Περισσότερες πληροφορίες πρέπει να αναζητούνται στα φυλλάδια οδηγιών που εσωκλείονται στις συσκευασίες.

Τα άτομα με ιστορικό κνίδωσης ή οιδήματος των χειλέων και της γλώσσας ή οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ή λιποθυμίας μετά τη βρώση αυγών, πρέπει να λαμβάνουν ιατρική συμβουλή και να εκτιμώνται κατάλληλα, ώστε να καθοριστεί αν πρέπει να χορηγηθεί το εμβόλιο.

Τα άτομα με τεκμηριωμένη IgE (ανοσοφαιρίνη E) μεσολαβούμενη υπερευαισθησία στο αυγό, συμπεριλαμβανομένων αυτών με επαγγελματικό άσθμα που σχετίζεται με την έκθεση σε αυγό ή άλλες αλλεργικές αντιδράσεις στην πρωτεΐνη του αυγού, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση αλλεργικών αντιδράσεων στο εμβόλιο της γρίπης, και πρέπει να αναζητούν ιατρική συμβουλή πριν τον εμβολιασμό (158-160).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε άλλα συστατικά του εμβολίου μπορούν να εκδηλωθούν, αλλά είναι σπάνιες. Αν και η έκθεση σε εμβόλια που περιέχουν thimerosal μπορεί να οδηγήσει σε υπερευαισθησία, η πλειοψηφία των ασθενών δεν παρουσιάζουν αντίδραση στη thimerosal, όταν χορηγείται ως συστατικό εμβολίου, ακόμη κι αν τα διαδερμικά ή patch tests καταδεικνύουν υπερευαισθησία (161,162). Η υπερευαισθησία στη thimerosal, όταν αναφέρθηκε, τυπικά εκδηλώθηκε ως τοπικές καθυστερημένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (161).

Σύνδρομο Guillain-Barré και TIV

Η ετήσια επίπτωση του συνδρόμου Guillain-Barré (GBS) είναι 10-20 περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο ενήλικες (163). Υπάρχουν συστηματικές αποδείξεις που υποστηρίζουν ότι πολλαπλές λοιμώδεις νόσοι, και κυρίως γαστρεντερικές λοιμώξεις από *Campylobacter jejuni* και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, συσχετίζονται με GBS (164-166).

Το εμβόλιο για την γρίπη των χοίρων το 1976 συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα του GBS, (167,168) η οποία εκτιμήθηκε σε μία επιπλέον περίπτωση GBS ανά 100.000 εμβολιασμένους.

Ο κίνδυνος για σχετιζόμενο με το εμβόλιο της γρίπης GBS ήταν υψηλότερος σε άτομα >25 ετών παρά σε άτομα < 25 ετών (169). Ωστόσο, η συγκέντρωση ισχυρών αποδείξεων για μια πιθανή μικρή αύξηση στον κίνδυνο μιας σπάνιας πάθησης με πολλαπλή αιτιολογία είναι δύσκολη, ενώ δεν υπάρχουν αποδείξεις για συνεπή αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των επόμενων εμβολίων που παρασκευάστηκαν από άλλους ιούς της γρίπης και του GBS.

Καμία από τις μελέτες που εκπονήθηκαν χρησιμοποιώντας άλλα εμβόλια, εκτός από αυτό της γρίπης των χοίρων του 1976, δεν απέδειξε σημαντική αύξηση του GBS που σχετίζεται με τα εμβόλια της γρίπης. Περιπτώσεις GBS μετά από αντιγριπικό εμβολιασμό αναφέρθηκαν, αλλά καμία άλλη επιδημιολογική μελέτη δεν τεκμηρίωσε τέτοια συσχέτιση (170, 171). Σε προσφάτως δημοσιευμένα δεδομένα από την ερευνητική βάση δεδομένων της Μεγάλης Βρετανίας GPRD (General Practice Research Database) βρέθηκε ότι το εμβόλιο της γρίπης προστάτευε από το GBS, αν και ήταν ασαφές αν αυτό συσχετιζόταν με προστασία από τη γρίπη ή αν επρόκειτο για συγχυτική επίδραση του «υγιούς εμβολιαζόμενου» (πχ. υγιέστερα άτομα είναι πιθανότερο να εμβολιαστούν και διατρέχουν χαμηλότερο κίνδυνο για GBS)(172). Μια ξεχωριστή ανάλυση του GRBD δε βρήκε συσχέτιση μεταξύ εμβολιασμού και GBS σε μια περίοδο 9 ετών, ενώ μόνο τρεις περιπτώσεις GBS παρουσιάστηκαν εντός 6 εβδομάδων από τον αντιγριπικό εμβολιασμό (173).

Αν και το GBS αποτελεί παρενέργεια των εμβολίων της γρίπης, εκτός το εμβόλιο κατά της γρίπης των χοίρων του 1976, *ο εκτιμώμενος κίνδυνος* (με βάση τις λίγες μελέτες που έδειξαν συσχέτιση μεταξύ εμβολιασμού και GBS) *είναι χαμηλός* (δηλ. περίπου 1 επιπλέον περίπτωση ανά 1 εκατομμύριο εμβολιασμένους).

Τα πιθανά οφέλη του εμβολιασμού ως προς την πρόληψη σοβαρής νόσου, νοσηλείας και θανάτου υπερκεράζουν κατά πολύ αυτές τις εκτιμήσεις του κινδύνου για GBS που συσχετίζεται με τον εμβολιασμό. Δεν υπάρχουν αποδείξεις που να υποδεικνύουν ότι τα ποσοστά θνητότητας ανά περίπτωση για το GBS διαφέρουν μεταξύ εμβολιασμένων και μη εμβολιασμένων ατόμων.

Χρήση του TIV σε άτομα με ιστορικό GBS

Η επίπτωση του GBS στο γενικό πληθυσμό είναι χαμηλή, αλλά τα άτομα με ιστορικό GBS έχουν σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα νέας προσβολής από GBS σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς ανάλογο ιστορικό (163).

Επομένως η πιθανότητα κατά σύμπτωση προσβολής από GBS μετά από αντιγριπικό εμβολιασμό αναμένεται να είναι υψηλότερη σε άτομα με ιστορικό GBS σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς ιστορικό. Είναι άγνωστο εάν ο αντιγριπικός εμβολιασμός ειδικά αυξάνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης GBS.

Ωστόσο, η προληπτική αποφυγή του εμβολιασμού ατόμων που δε διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών από τη γρίπη και έχουν γνωστό ιστορικό GBS εντός 6 εβδομάδων από προηγούμενο αντιγριπικό εμβολιασμό θα ήταν συνετή. Εναλλακτικά, σε αυτά τα άτομα, οι ιατροί μπορούν να εξετάσουν την αντικική χημειοπροφύλαξη κατά του ιού της γρίπης. Αν και τα δεδομένα είναι περιορισμένα τα τεκμηριωμένα οφέλη του αντιγριπικού εμβολιασμού πιθανώς ξεπερνούν τους ενδεχόμενους κινδύνους για τα άτομα με ιστορικό GBS που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών από τη γρίπη.

Συντηρητικό εμβολίου (Thimerosal) στα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων του TIV

Το Thimerosal, ένα αντιβακτηριακό σύνθετο μίγμα που περιέχει υδράργυρο, χρησιμοποιείται ως συντηρητικό στα εμβόλια από τη δεκαετία του 1930 (174) και εμπεριέχεται στη φαρμακοτεχνική μορφή των φιαλιδίων πολλαπλών δόσεων του TIV με σκοπό τη μείωση της πιθανότητας βακτηριακής επιμόλυνσης. Δεν υπάρχουν αποδείξεις που να υποδεικνύουν ότι το thimerosal στα εμβόλια, συμπεριλαμβανομένων των αντιγριπικών, αποτελεί αιτία ανεπιθύμητων συμβαμάτων, εκτός από τοπικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, στους αποδέκτες. Επιπλέον δεν

υπάρχουν επιστημονικές αποδείξεις που να υποστηρίζουν ότι τα εμβόλια που περιέχουν thimerosal αποτελούν αιτία ανεπιθύμητων συμβαμάτων σε παιδιά γυναικών που εμβολιάστηκαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Αντιθέτως, ολοένα συσσωρεύονται στοιχεία που αποδεικνύουν την απουσία κινδύνου νευροεξελικτικών διαταραχών ή άλλης βλάβης από την έκθεση σε εμβόλια που περιέχουν thimerosal (175-182).

Ωστόσο, η ανησυχία του κοινού για την έκθεση στον υδράργυρο που περιέχεται στα εμβόλια έχει θεωρηθεί ως πιθανό εμπόδιο στην επίτευξη υψηλότερων επιπέδων κάλυψης του πληθυσμού και στη μείωση του φορτίου των ασθενειών που προλαμβάνονται με εμβόλια.

Για το λόγο αυτό, η Δημόσια Υπηρεσία Υγείας των ΗΠΑ και άλλοι οργανισμοί έχουν προτείνει την καταβολή προσπαθειών για μείωση ή απομάκρυνση του thimerosal που εμπεριέχεται στα εμβόλια ως τμήμα της στρατηγικής μείωσης της έκθεσης σε όλες τις πηγές υδραργύρου (175, 177,179). Από τα μέσα του 2001, τα εμβόλια που συστήνονται σε βρέφη <6 μηνών στις ΗΠΑ παρασκευάζονται είτε χωρίς είτε με σημαντικά μειωμένη (ίχνη) ποσότητα thimerosal. Ως αποτέλεσμα, έχει ήδη επιτευχθεί σημαντική μείωση στην ολική έκθεση στον υδράργυρο από τα εμβόλια στα βρέφη και τα παιδιά (183). Η ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) και άλλες ομοσπονδιακές υπηρεσίες και επαγγελματικών ιατρικών οργανώσεων στις Η.Π.Α. συνεχίζουν να υποστηρίζουν τις προσπάθειες για την παροχή της εναλλακτικής επιλογής εμβολίων που δεν περιέχουν thimerosal.

Τα οφέλη του αντιγριπικού εμβολιασμού για όλες τις προτεινόμενες ομάδες, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων και των μικρών παιδιών υπερτερούν των όποιων ανησυχιών προκύπτουν ,σε θεωρητική βάση, σε σχέση με την έκθεση στο thimerosal μέσω του εμβολιασμού. Ο κίνδυνος σοβαρής νόσου ,λόγω λοίμωξης από τον ιό της γρίπης, είναι αυξημένος τόσο στις έγκυες όσο και στα μικρά παιδιά, και ο εμβολιασμός έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης από τον ιό της γρίπης, αλλά και των επακόλουθων ιατρικών επιπλοκών. Αντιθέτως, δεν υπάρχουν επιστημονικές αποδείξεις που να αποδεικνύουν οριστικά την πρόκληση βλάβης από την έκθεση σε εμβόλια που περιέχουν το συντηρητικό thimerosal. Για τους λόγους αυτούς, τα άτομα στα οποία συστήνεται εμβολιασμός με TIV μπορούν να λαμβάνουν οποιοδήποτε κατάλληλο για την ηλικία και τους παράγοντες κινδύνου σκεύασμα του εμβολίου, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα. Σε μια ανάλυση των αναφορών του VAERS δε βρέθηκε διαφορά στο προφίλ ασφάλειας μεταξύ των

εμβολίων TIV που περιέχουν συντηρητικό και αυτών που δεν περιέχουν σε βρέφη ηλικίας 6-23 μηνών (140).

Παρόλα αυτά, κάποιες πολιτείες στις ΗΠΑ θέσπισαν νόμους που απαγορεύουν τη χορήγηση εμβολίων που περιέχουν υδράργυρο, ενώ οι διατάξεις που καθορίζουν την περιεκτικότητα σε υδράργυρο διαφέρουν. Το LAIV και πολλά από τα σκευάσματα του TIV, όπως τα φιαλίδια μονών δόσεων ή με έτοιμη σύριγγα, που δεν περιέχουν thimerosal ως συντηρητικό, αναμένεται να αυξηθούν.

Ωστόσο, οι νόμοι αυτοί αποτελούν εμπόδιο στον εμβολιασμό, εκτός αν τα εμβόλια που δεν περιέχουν thimerosal ως συντηρητικό είναι εύκολα διαθέσιμα στις πολιτείες αυτές.

LAIV

Δοσολογία, χορήγηση και αποθήκευση του LAIV

Κάθε δόση του LAIV περιέχει τα ίδια τρία αντιγόνα που περιέχει και το TIV. Ωστόσο, τα αντιγόνα αποτελούν ζωντανά, αδρανοποιημένα, προσαρμοσμένα στο κρύο, ευαίσθητα στη θερμοκρασία στελέχη των ιών του εμβολίου.

Επιπρόσθετα, συστατικά του LAIV αποτελούν το αλλαντοϊκό υγρό αυγού, το όξινο γλουταμινικό νάτριο, η σουκρόζη, τα φωσφορικά άλατα, ρυθμιστικό διάλυμα γλουταμινικού και η υδρολυμένη χοίρεια ζελατίνη. Το LAIV δεν περιέχει thimerosal. Το LAIV παρασκευάζεται από αδρανοποιημένους ιούς που μπορούν να αντιγράφονται αποτελεσματικά μόνο στη θερμοκρασία των ρινικών βλεννογόνων. Το LAIV δεν προκαλεί συστηματικά συμπτώματα γρίπης στους εμβολιασμένους, αν και μια μικρή μειοψηφία αυτών μπορεί να εμφανίσουν πυρετό ή ρινική συμφόρηση, η οποία πιθανώς οφείλεται στην επίδραση της ενδορρινικής χορήγησης του εμβολίου ή στην τοπική αντιγραφή του ιού (184).

Το LAIV προορίζεται για ενδορρινική χορήγηση μόνο και δεν πρέπει να χορηγείται δια της ενδομυϊκής, ενδοδερματικής ή ενδοφλέβιας οδού. Στις Η.Π.Α. το LAIV δεν έχει εγκριθεί για χρήση σε παιδιά < 2 ετών ή ενήλικες >49 ετών. Διατίθεται σε προγεμισμένο ψεκαστήρα μονής δόσης που περιέχει 0,2 mL του εμβολίου. Περίπου 0,1mL (δηλ. το μισό περιεχόμενο του ψεκαστήρα) ψεκάζεται στον πρώτο ρώθωνα με τον εμβολιαζόμενο σε όρθια θέση. Στη συνέχεια αφαιρείται από τον ψεκαστήρα ο προσαρτημένος συνδετήρας που διαιρεί τη δόση και το δεύτερο μισό χορηγείται στον άλλο ρώθωνα. Το LAIV αποστέλλεται στους τελικούς χρήστες σε θερμοκρασία 35-46° F (2-8° C), πρέπει να αποθηκεύεται στους 35-46° F (2-8° C) κατά την παραλαβή του και μπορεί να παραμείνει σε αυτή τη θερμοκρασία μέχρι την ημερομηνία λήξης (184). Τα εμβόλια που παρασκευάστηκαν για προηγούμενη περίοδο γρίπης δεν πρέπει να χορηγούνται ως προστασία για καμία ακόλουθη περίοδο.

Αποβολή, μετάδοση και σταθερότητα των ιών του εμβολίου

Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι τόσο τα παιδιά όσο και οι ενήλικες που εμβολιάζονται με LAIV αποβάλλουν τους ιούς του εμβολίου μετά τον εμβολιασμό, αν και σε μικρότερη ποσότητα από όση παρατηρείται κατά κανόνα κατά την αποβολή

των ιών της γρίπης άγριου τύπου. Σε σπάνιες περιπτώσεις, τα αποβαλλόμενα στελέχη μπορεί να μεταδοθούν από εμβολισμένα σε ανεμβολίαστα άτομα. Ωστόσο, δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις σε ανεμβολίαστα άτομα που μολύνθηκαν ακουσίως με στελέχη των ιών του εμβολίου.

Μία μελέτη σε παιδιά ηλικίας 8-14 ετών σε κέντρα παιδικής φροντίδας υπολόγισε τη μεταδοτικότητα των ιών του εμβολίου από 98 εμβολιασμένα σε 99 ανεμβολίαστα παιδιά. Ποσοστό 80% των εμβολιασμένων παιδιών απέβαλλε 1 ή περισσότερα στελέχη (μέση διάρκεια 7,6 ημέρες). Ένα στέλεχος εμβολίου γρίπης τύπου B που απομονώθηκε προερχόταν από αποδέκτη placebo εμβολίου και επιβεβαιώθηκε ότι επρόκειτο για ιό του εμβολίου. Το απομονωμένο αυτό στέλεχος διατηρούσε τον προσαρμοσμένο στο κρύο, ευαίσθητο στη θερμοκρασία, αδρανοποιημένο φαινότυπο και έφερε την ίδια γενετική αλληλουχία με ιό που αποβλήθηκε από παιδί που είχε εμβολιαστεί, με το οποίο ανήκαν στην ίδια ομάδα παιχνιδιού. Το παιδί που είχε εμβολιαστεί με placebo παρουσίαζε συμπτώματα ήπιας νόσου του ανώτερου αναπνευστικού, αλλά δεν εμφάνισε κάποιο σοβαρό κλινικό νόσημα. Η εκτιμώμενη πιθανότητα μετάδοσης στελέχους γρίπης του εμβολίου, μετά από στενή επαφή με ένα μεμονωμένο αποδέκτη του LAIV σε αυτό πληθυσμό παιδιών από κέντρα φροντίδας ήταν 0,6%-2,4% (185).

Οι μελέτες, που διερευνούν την πιθανή αποβολή ιών του εμβολίου, βασίστηκαν σε καλλιέργειες του ιού ή ανίχνευση του ιού με PCR σε εκκρίσεις που ελήφθησαν με ρινική αναρρόφηση από άτομα που εμβολιάστηκαν με LAIV. Μια μελέτη 20 υγιών εμβολιασμένων ενηλίκων ηλικίας 18-49 ετών έδειξε ότι η αποβολή στην πλειονότητα των περιπτώσεων λάμβανε χώρα κυρίως κατά τις πρώτες 3 ημέρες μετά τον εμβολιασμό, αν και σε έναν μόνο εμβολιασμένο ο ιός του εμβολίου ανιχνεύτηκε την 7^η ημέρα μετά τον εμβολιασμό. Η διάρκεια ή ο τύπος των σχετικών με τον εμβολιασμό με LAIV συμπτωμάτων δε σχετίστηκε με την ανίχνευση των ιών του εμβολίου στα ρινικά δείγματα (186). Μία άλλη μελέτη σε 14 υγιείς ενήλικες ηλικίας 18-49 ετών έδειξε ότι σε 50% αυτών το ιικό αντιγόνο ανιχνεύτηκε, είτε με ανοσοφθορισμό ,είτε με ταχεία ανίχνευση αντιγόνου, εντός 7 ημερών από τον εμβολιασμό. Η πλειοψηφία των δειγμάτων με ανιχνεύσιμο ιό συλλέχθηκαν τη 2^η ή 3^η ημέρα (187). Τα ιικά στελέχη του εμβολίου ανιχνεύτηκαν σε ρινικές εκκρίσεις σε έναν (2%) από 57 ενήλικες με HIV λοίμωξη που έλαβαν LAIV, κανέναν από 54 αρνητικούς για HIV λοίμωξη ενήλικες (188) και σε τρία (13%) από 57 παιδιά με HIV λοίμωξη σε σύγκριση με επτά (28%) από 25 παιδιά αρνητικά για HIV λοίμωξη (189).

Σε κανέναν από τους συμμετέχοντες σε αυτές τις μελέτες δεν ανιχνεύτηκε ιός μετά τις 10 ημέρες από τον εμβολιασμό με LAIV. Η πιθανότητα μετάδοσης των ιών του εμβολίου από άνθρωπο σε άνθρωπο δεν υπολογίστηκε σε αυτές τις μελέτες (186-189).

Στις κλινικές δοκιμές, οι ιοί που απομονώθηκαν από εμβολιασμένους ήταν φαινοτυπικά σταθεροί. Σε μία μελέτη, ρινικά και φαρυγγικά επιχρίσματα συλλέγονταν από 17 συμμετέχοντες επί δύο εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό (190). Οι ιοί που απομονώθηκαν αναλύθηκαν με πολλαπλές γενετικές τεχνικές. Όλοι οι ιοί που απομονώθηκαν διατηρούσαν το γονότυπο LAIV μετά την αντιγραφή τους εντός του ανθρώπινου ξενιστή, καθώς και τον προσαρμοσμένο στο κρύο και ευαίσθητο στη θερμοκρασία φαινότυπο. Μια μελέτη που διενεργήθηκε σε μονάδες παιδικής φροντίδας έδειξε πως την αντιγραφή των LAIV στελεχών στους εμβολιασμένους ακολούθησε περιορισμένη γενετική μεταβολή (191).

Ανοσογονικότητα, δραστικότητα και αποτελεσματικότητα του LAIV

Τα ιικά στελέχη του LAIV αντιγράφονται αρχικά στα ρινοφαρυγγικά ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι προστατευτικοί μηχανισμοί που εκλύονται από τον εμβολιασμό με LAIV δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά φαίνεται πως περιλαμβάνουν παραγωγή αντισωμάτων στο ρινικό βλεννογόνο και στον ορό.

Η ανοσογονικότητα του εγκεκριμένου LAIV έχει εκτιμηθεί σε πολλές μελέτες που διενεργήθηκαν τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά (87,192-198). Καμία μεμονωμένη εργαστηριακή εξέταση δε συσχετίζεται στενά με την προστατευτική ανοσία που προκαλεί το LAIV (193).

Υγιή παιδιά

Με βάση πρόσφατες μελέτες φαίνεται ότι το LAIV προλαμβάνει διπλάσιο αριθμό περιπτώσεων, παρέχει προστασία και έναντι στελεχών που δεν είναι ταυτόσημα με αυτά που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο ενώ και η προστασία που παρέχει διαρκεί περισσότερο.

Σε τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη σε 1602 παιδιά ηλικίας 15-71 μηνών εξέτασε την αποτελεσματικότητα του LAIV κατά της επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια γρίπης κατά τη διάρκεια δύο περιόδων (199,200). Η μελέτη αυτή περιλάμβανε μια

υποομάδα παιδιών ηλικίας 60-71 μηνών που έλαβαν 2 δόσεις κατά την πρώτη περίοδο. Στην πρώτη περίοδο (1996-97), κατά την οποία τα στελέχη του εμβολίου ταυτίζονταν με τα κυκλοφορούντα στελέχη, η αποτελεσματικότητα κατά της επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια γρίπης ήταν 94% για του συμμετέχοντες που έλαβαν 2 δόσεις LAIV με μεσοδιάστημα >6 εβδομάδων και 89% για όσους έλαβαν 1 δόση. Στη δεύτερη περίοδο, όταν το στέλεχος της γρίπης A (H3N2) που περιεχόταν στο εμβόλιο δεν ταυτιζόταν με τα κυκλοφορούντα στελέχη, η αποτελεσματικότητα (της μίας δόσης) ήταν 86%, για συνολική αποτελεσματικότητα 92% κατά τη διάρκεια και των δύο περιόδων. Ο εμβολιασμός με LAIV οδήγησε επίσης σε μείωση των εμπύρετων νόσων κατά 21% και σημαντική ελάττωση των περιστατικών οξείας μέσης ωτίτιδας που απαιτούσαν θεραπεία με αντιβιοτικά (199,201).

Η αποτελεσματικότητα του LAIV φαίνεται και από άλλες τυχαιοποιημένες, συγκρινόμενες με placebo δοκιμές, όπως από μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας 6-35 μηνών που παρακολουθούσαν κέντρα παιδικής φροντίδας κατά τη διάρκεια διαδοχικών περιόδων γρίπης (202), στην οποία παρατηρήθηκε αποτελεσματικότητα 85%-89% αλλά και από μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας 12-36 μηνών στην Ασία κατά τη διάρκεια διαδοχικών περιόδων γρίπης, στην οποία καταγράφηκε αποτελεσματικότητα 64%-70% (203).

Σε μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη στην κοινότητα, παρατηρήθηκε μείωση των MAARI σε παιδιά που έλαβαν 2 δόσεις LAIV κατά τις περιόδους γρίπης 1999-00 και 2000-01, αν και τα οι ιοί γρίπης B και A/H1N1 που κυκλοφορούσαν εκείνη την περίοδο είχαν υποστεί ελάσσονα αντιγονική μετάλλαξη (204).

Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα του LAIV στην πρόληψη της επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια γρίπης αποδείχθηκε ακόμη με μελέτες που συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του LAIV με αυτήν του TIV και όχι με placebo.

Ο Fleming και συνεργάτες συνέκριναν την αποτελεσματικότητα LAIV και TIV σε πληθυσμούς ασθματικών παιδιών και βρήκαν 35% υπεροχή του LAIV ,χωρίς μάλιστα να προκαλεί σημαντική επίπτωση αναπνευστικών συμβαμάτων.(215)

Παρόμοια αποτελέσματα είχε και άλλη μελέτη που έγινε στο Ισραήλ όπου σε παιδιά με επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις αναπνευστικού, χορήγηση LAIV είχε σαφώς μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στον περιορισμό της λοίμωξης από ιό γρίπης συγκριτικά με το TIV.(216)

Ανεπιθύμητα συμβάματα μετά τον εμβολιασμό με LAIV

Υγιή παιδιά ηλικίας 2-18 ετών

Σε μια υποομάδα υγιών παιδιών ηλικίας 60-71 μηνών μιας κλινικής δοκιμής (169), κάποια σημεία και συμπτώματα αναφέρθηκαν συχνότερα μετά την πρώτη δόση του εμβολίου LAIV στους εμβολιασμένους (n=214) σε σχέση με τα παιδιά που έλαβαν placebo (n=95), μεταξύ των οποίων ρινική καταρροή (48% και 44%, αντίστοιχα), κεφαλαλγία (18% και 12% αντίστοιχα), έμετος (5% και 13% αντίστοιχα) και μυαλγία (6% και 4% αντίστοιχα). Ωστόσο, οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Σε άλλες μελέτες, τα σημεία και τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν μετά τη χορήγηση LAIV περιλάμβαναν ρινική καταρροή ή ρινική συμφόρηση (20%-75%), κεφαλαλγία (2%-46%), πυρετό (0-26%), έμετος (3%-13%), κοιλιακός πόνος (2%) και μυαλγία (0-21%) (87,192,195,197,202,205-208). Τα συμπτώματα αυτά συσχετιζόνταν συχνότερα με την πρώτη δόση και αυτοπεριορίζονταν.

Μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που δημοσιεύτηκε το 2007 συνέκρινε το LAIV και το TIV σε παιδιά ηλικίας 6-59 μηνών (209). Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε συχνότερη εκδήλωση εκπνευστικού συριγμού σε παιδιά ηλικίας <2 ετών που εμβολιάστηκαν με το LAIV ενώ στα παιδιά ηλικίας 24-59 μηνών δεν παρατηρήθηκε η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια (209)..

Σε μια προηγούμενη τυχαιοποιημένη, συγκρινόμενη με placebo μελέτη ασφάλειας σε παιδιά ηλικίας 12 μηνών έως 17 ετών, χωρίς ιστορικό άσθματος, σύμφωνα με γονικές αναφορές, μεταξύ των 728 παιδιών ηλικίας 18-35 μηνών που εμβολιάστηκαν με LAIV, καταγράφηκε αυξημένο κίνδυνος για περιστατικά άσθματος (RR=4,06, CI=1,29-17,86). Από τα 16 παιδιά που παρουσίασαν συμβάματα σχετικά με άσθμα σε αυτή τη μελέτη, τα 7 είχαν ιστορικό άσθματος, με βάση την ανασκόπηση των ιατρικών τους αρχείων που ακολούθησε. Κανένα παιδί δεν έχρηζε νοσηλείας και ο αυξημένος κίνδυνος άσθματος δεν παρατηρήθηκε στις άλλες ηλικιακές ομάδες (208). Μία άλλη μελέτη διενεργήθηκε σε >11.000 παιδιά ηλικίας 18 μηνών-18 ετών, στα οποία χορηγήθηκαν 18.780 δόσεις εμβολίου για 4 χρόνια. Στα παιδιά ηλικίας 18 μηνών – 4 ετών, δεν αναφέρθηκε αύξηση στις ιατρικές επισκέψεις λόγω άσθματος 0-15 ημέρες μετά τον εμβολιασμό, σε σύγκριση με την προεμβολιαστική περίοδο. Σημαντική αύξηση στα περιστατικά άσθματος αναφέρθηκε 15-42 ημέρες μετά τον εμβολιασμό, αλλά μόνο κατά τον πρώτο χρόνο εμβολιασμού (210).

Τα αρχικά δεδομένα του VAERS για το διάστημα 2007-2008, μετά τη σύσταση του ACIP για χρήση του LAIV σε παιδιά ηλικίας 2-4 ετών, δεν υποδεικνύουν ανησυχία για εμφάνιση εκπνευστικού συριγμού μετά το LAIV στα μικρότερα παιδιά. Ωστόσο, τα δεδομένα υποδεικνύουν ακόμη ότι η χρήση του LAIV είναι περιορισμένη, ενώ ενδείκνυται συνέχιση της παρακολούθησης της ασφάλειας του εμβολίου για περιστατικά συριγμού μετά το LAIV.

Άτομα υψηλού κινδύνου για επιπλοκές που σχετίζονται με τη Γρίπη

Τα διαθέσιμα δεδομένα, που αξιολογούν την ασφάλεια της χρήσης του LAIV σε συγκεκριμένες ομάδες που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για επιπλοκές που σχετίζονται με τη γρίπη, είναι περιορισμένα. Σε μία μελέτη 54 ατόμων με HIV λοίμωξη ηλικίας 18-58 ετών και με αριθμό κυττάρων CD4 $>200/\text{mm}^3$ που έλαβαν LAIV, δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια του ενός μήνα παρακολούθησης (187). Παρομοίως, μια μελέτη διαπίστωσε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβαμάτων ή στην αποβολή του ιού μεταξύ παιδιών ηλικίας 1-8 ετών με HIV λοίμωξη που εμβολιάστηκαν με LAIV και παιδιών που εμβολιάστηκαν με LAIV χωρίς HIV λοίμωξη (189). Το LAIV ήταν καλά ανεκτό σε ενήλικες >65 ετών με χρόνιες παθήσεις (211).

Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν, ότι τα άτομα που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών της γρίπης και εκτίθενται ακουσίως στο LAIV δε θα παρουσιάσουν σημαντικά ανεπιθύμητα συμβατά ή παρατεταμένη αποβολή του ιού και ότι τα άτομα που έρχονται σε επαφή με όσους διατρέχουν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών της γρίπης μπορούν να εμβολιαστούν με LAIV.

Σοβαρές ανεπιθύμητες επιπλοκές

Σοβαρές επιπλοκές οι οποίες απαιτήσαν ιατρική φροντίδα μετά τη χορήγηση του LAIV παρατηρήθηκαν σε υγιή παιδιά ηλικίας 5-17 ετών ή υγιείς ενήλικες ηλικίας 18-49 ετών σε ποσοστό $<1\%$ (184).

Οι ανασκοπήσεις των αναφορών προς το VAERS μετά τον εμβολιασμό περίπου 2,5 εκατομμύρια ατόμων κατά τις περιόδους γρίπης 2003-04 και 2004-05 δεν υπέδειξαν

νεότερους λόγους ανησυχίας για ζητήματα ασφαλείας (212).

Οι επαγγελματίες υγείας οφείλουν να αναφέρουν όλες τις κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται μετά τη χορήγηση του LAIV προς το VAERS άμεσα μετά τη χορήγηση του εμβολίου.

Σύγκριση της δραστηριότητας και της αποτελεσματικότητας μεταξύ LAIV και TIV

Τόσο το LAIV όσο και το TIV έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά σε παιδιά και ενήλικες, αλλά τα δεδομένα που συγκρίνουν τη δραστηριότητα ή την αποτελεσματικότητα των δύο τύπων αντιγριπικών εμβολίων είναι περιορισμένα. Οι μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα του TIV έναντι αυτής του LAIV έχουν πραγματοποιηθεί σε μια ποικιλία συνθηκών και πληθυσμών και χρησιμοποιώντας διάφορα τελικά σημεία αναφοράς.

Μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, συγκρινόμενη με placebo μελέτη σε 92 υγιείς ενήλικες ηλικίας 18-41 ετών εκτίμησε την αποτελεσματικότητα τόσο του LAIV όσο και του TIV στην πρόληψη της λοίμωξης της γρίπης, όταν προκλήθηκαν με στελέχη άγριου τύπου που ήταν αντιγονικά παρόμοια με τα στελέχη του εμβολίου (213). Η συνολική αποτελεσματικότητα ως προς την πρόληψη της εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης και από τα τρία στελέχη του ιού της γρίπης συνδυασμένα ήταν 85% και 71% αντίστοιχα. Η διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο εμβολίων δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε αυτή την περιορισμένη μελέτη.

Σε άλλη μελέτη σε νέους ενήλικες κατά τη διάρκεια μιας περιόδου γρίπης, όπου η πλειονότητα των κυκλοφορούντων H3N2 ιών ήταν αντιγονικά διάφοροι προς τους ιούς του εμβολίου εκείνης της περιόδου, η αποτελεσματικότητα του LAIV και του TIV εναντίον της επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια ήταν 77% και 57% αντίστοιχα. Η διαφορά στην αποτελεσματικότητα δεν ήταν στατιστικά σημαντική και οφειλόταν κυρίως στη διαφορά της αποτελεσματικότητας κατά της γρίπης B (214).

Μια τυχαιοποιημένη, κλινική δοκιμή που πραγματοποιήθηκε μεταξύ παιδιών ηλικίας 6-71 μηνών κατά την περίοδο γρίπης 2004-05 έδειξε μείωση των περιπτώσεων επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια γρίπης κατά 55% στα παιδιά που είχαν εμβολιαστεί με LAIV σε σύγκριση με τα παιδιά που είχαν εμβολιαστεί με TIV (209). Σε αυτή τη μελέτη, η αποτελεσματικότητα του LAIV ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με αυτή του TIV εναντίον των ιών που διέφεραν αντιγονικά, όπως και εναντίον των καλά ταυτισμένων ιών (209).

Σε μη τυχαιοποιημένη μελέτη του αντιγριπικού εμβολίου στην κοινότητα που πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια μιας περιόδου όπου τα κυκλοφορούντα H3N2 στελέχη ελάχιστα ταυτίζονταν με τα στελέχη του εμβολίου φάνηκε επίσης ότι το

LAIV, και όχι το TIV, ήταν αποτελεσματικό έναντι των αντιγονικά μεταλλαγμένων στελεχών H3N2 σε αυτή την περίοδο. Στη μελέτη αυτή, τα παιδιά ηλικίας 5-18 ετών που εμβολιάστηκαν με LAIV εμφάνιζαν σημαντική προστασία ως προς την εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης (37%) και ως προς τα περιστατικά πνευμονίας και γρίπης (50%) (210).

Παρότι το LAIV δεν είναι εγκεκριμένο για χρήση σε άτομα με παράγοντες κινδύνου για επιπλοκές της γρίπης, κάποιες μελέτες συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του LAIV με αυτή του TIV σε αυτές τις ομάδες. Το LAIV παρείχε αυξημένη προστασία κατά 32% ως προς την πρόληψη της επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια γρίπης σε σύγκριση με το TIV σε μία μελέτη που διενεργήθηκε μεταξύ παιδιών ηλικίας > 6 ετών και εφήβους με άσθμα (215) και κατά 52% αυξημένη προστασία σε σύγκριση με το TIV σε παιδιά ηλικίας 6-71 μηνών με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού (216).

Οι συνέπειες του εμβολιασμού υγιών παιδιών στη μετάδοση της γρίπης στην κοινότητα.

Τα παιδιά σχολικής ηλικίας, με βάση επιδημιολογικές μελέτες στην κοινότητα, τυπικά παρουσιάζουν τα υψηλότερα ποσοστά προσβολής από τη γρίπη, υποδεικνύοντας ότι ο καθολικός εμβολιασμός υγιών παιδιών μπορεί να μειώσει τη μετάδοση της λοίμωξης στην οικογένεια και πιθανώς άλλους και στην κοινότητα. Τα αποτελέσματα από κάποιες μελέτες έδειξαν ότι τα οφέλη του εμβολιασμού των παιδιών είναι ευρύτερα, ώστε να περιλαμβάνουν και την προστασία των ενηλίκων με τους οποίους έρχονται σε επαφή αλλά και των ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών από τη γρίπη.

Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά είναι περιορισμένα, ενώ στις έρευνες αυτές δε χρησιμοποιήθηκε η εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη, ως μέτρο αξιολόγησης του αποτελέσματος.

Μια μονή τυφλή, τυχαιοποιημένη, συγκριτική μελέτη που διενεργήθηκε στο πλαίσιο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας του εμβολίου της περιόδου 1996-97 έδειξε ότι ο εμβολιασμός των παιδιών προσχολικής ηλικίας με TIV μείωσε τη νοσηρότητα που σχετίζεται με τη γρίπη όσον αφορά και τις ενδοοικογενειακές επαφές των παιδιών (217).

Μια τυχαιοποιημένη, συγκρινόμενη με placebo μελέτη σε παιδιά με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού, έδειξε ότι τα μέλη των οικογενειών παιδιών που εμβολιάστηκαν με LAIV εμφάνιζαν σημαντικά μειωμένη πιθανότητα λοίμωξης του αναπνευστικού και ανέφεραν σημαντικά λιγότερες ημέρες απουσίας από την εργασία σε σύγκριση με τις οικογένειες των παιδιών που έλαβαν placebo (218). Σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες στην κοινότητα, η χορήγηση του LAIV αποδείχθηκε ότι περιορίζει τις οικονομικές και ιατρικές επιπτώσεις των MAARI (219,220) και των ΙΙΙ (πχ. απώλεια ωρών εργασίας, και αριθμός επισκέψεων σε ιατρούς) μεταξύ των επαφών των ατόμων που εμβολιάστηκαν (220). Οι οικογένειες με παιδιά που παρακολουθούν σχολεία στα οποία έχουν εφαρμοστεί σχολικά προγράμματα εμβολιασμού LAIV ανέφεραν λιγότερες ΙΙΙ και λιγότερες ιατρικές επισκέψεις κατά τις περιόδους αιχμής της γρίπης, σε σχέση με τις οικογένειες παιδιών που παρακολουθούν σχολεία στα οποία δεν προσφέρεται εμβολιασμός με LAIV. Ωστόσο, δεν αναφέρθηκε μείωση στο συνολικό ποσοστό απουσιών από το σχολείο

στις κοινότητες που προσφέρεται εμβολιασμός με LAIV (220).

Κάποιες μελέτες κατέγραψαν μείωση στη νόσηση από γρίπη μεταξύ των ατόμων που ζουν σε κοινότητες, όπου διενεργούνται προγράμματα που επικεντρώνονται στον εμβολιασμό των παιδιών. Μια μελέτη παρατήρησης στην κοινότητα που πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της πανδημίας του 1968, χρησιμοποιώντας ένα μονοδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο, ανέφερε ότι ένα πρόγραμμα εμβολιασμού που στόχευε στα παιδιά σχολικής ηλικίας (ποσοστό κάλυψης: 86%) σε μία κοινότητα μείωσε τα ποσοστά της γρίπης εντός της κοινότητας και στις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες σε σύγκριση με μία άλλη κοινότητα όπου δεν εφαρμόζεται επιθετικό πρόγραμμα εμβολιασμού των παιδιών σχολικής ηλικίας (221). Μια μελέτη παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε στη Ρωσία έδειξε μείωση των ILI μεταξύ των ηλικιωμένων της κοινότητας μετά την εφαρμογή ενός προγράμματος εμβολιασμού με TIV για παιδιά ηλικίας 3-6 ετών (επίτευξη κάλυψης 57%) και για παιδιά και εφήβους ηλικίας 7-17 ετών (επίτευξη κάλυψης 72%) (222).

Σε μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη στην κοινότητα που έλαβε χώρα κατά τη διάρκεια τριών περιόδων γρίπης, παρατηρήθηκε μείωση 8%-18% στην επίπτωση των MAARI κατά τη διάρκεια των περιόδων γρίπης στους ενήλικες >35 ετών στις κοινότητες που προσέφεραν εμβολιασμό με LAIV σε όλα τα παιδιά ηλικίας >18 μηνών (εκτιμώμενο ποσοστό κάλυψης: 20%-25%) σε σύγκριση με κοινότητες χωρίς τέτοια προγράμματα εμβολιασμού (219). Σε μια επόμενη περίοδο γρίπης, οι ίδιοι ερευνητές κατέγραψαν μια μείωση στα ποσοστά MAARI κατά 9% κατά τη διάρκεια της περιόδου γρίπης μεταξύ των ατόμων ηλικίας 35-44 ετών στις κοινότητες που έγινε παρέμβαση και όπου η κάλυψη στα παιδιά σχολικής ηλικίας εκτιμήθηκε σε 31%, σε σύγκριση με άλλες κοινότητες-ελέγχου.

Ωστόσο, τα ποσοστά των MAARI μεταξύ των ατόμων ηλικίας >45 ετών ήταν χαμηλότερα στις κοινότητες που έγινε παρέμβαση ανεξάρτητα από την παρουσία γρίπης στην κοινότητα, υποδεικνύοντας ότι τα χαμηλότερα ποσοστά δε μπορούσαν να αποδοθούν στον αντιγριπικό εμβολιασμό των μαθητών (223).

Σε πρόσφατη μελέτη των Loeb και συνεργατών που πραγματοποιήθηκε σε κοινότητες χριστιανών αναβαπτιστών (χουτεριτών) βρέθηκε ότι ο εμβολιασμός παιδιών και εφήβων ηλικίας 3 έως 15 ετών με το τριδύναμο εμβόλιο της γρίπης περιόδου 2008-2009 προκάλεσε κατά 61% έμμεση προστασία έναντι της γρίπης ακόμα και σε ασθενείς που δεν είχαν εμβολιαστεί.

Με βάση τα αποτελέσματά τους θεωρούν ότι σημαντική προστασία για την κοινότητα

μπορεί να επιτευχθεί εφόσον εμβολιαστούν το 80% των παιδιών και εφήβων ηλικίας 3 έως 15 ετών.

Η προστασία που επιτυγχάνεται στα άτομα που δεν εμβολιάστηκαν οφείλεται κυρίως στην πρόληψη των επιδημιών και μάλιστα είναι ποσοτικά συγκρίσιμη ή και μεγαλύτερη από αυτή που προκαλεί ο άμεσος εμβολιασμός. (224)

Σε άλλη μελέτη των Glezen και συνεργατών έγινε προσπάθεια να καθοριστεί το ποσοστό των παιδιών σχολικής ηλικίας που πρέπει να εμβολιαστεί προκειμένου να αποτραπεί κίνδυνος επιδημίας. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στην περιοχή του Texas, ξεκίνησε το 1998 και χρησιμοποιήθηκε το LAIV. Δευτερεύων σκοπός της μελέτης ήταν να προσδιοριστεί επίσης η αποτελεσματικότητα εμβολιασμού με μια μόνο δόση LAIV ή TIV σε παιδιά με αντένδειξη χορήγησης του LAIV.

Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε με σύγκριση των ειδικών για την ηλικία ποσοστών οξέων αναπνευστικών συνδρόμων που προσέρχονταν για θεραπεία κατά τη διάρκεια των επιδημιών γρίπης. Η μελέτη έδειξε επίτευξη σημαντικού επιπέδου προστασίας άμεσης και έμμεσης, κυρίως οφειλόμενης στη χρήση LAIV στα παιδιά του δημοτικού, παρά την απόκλιση που παρατηρήθηκε ανάμεσα στα στελέχη του εμβολίου και στα κυκλοφορούντα στελέχη της γρίπης.

Αντίθετα το TIV βρέθηκε να παρέχει οριακή προστασία και μάλιστα μία δόση LAIV συγκριτικά με το TIV επιτυγχάνει καλύτερη διασταυρούμενη προστασία σε παιδιά που εκτίθενται σε νέα στελέχη. Πιστεύεται επίσης ότι το LAIV πλεονεκτεί ειδικά στα παιδιά γιατί χορηγείται ευκολότερα και προκαλεί σχεδόν άμεση (μη ειδική) προστασία που διατηρείται (ειδική) και την επόμενη περίοδο.

Επίσης, στην περιοχή της μελέτης παρουσιάστηκε σημαντικότερο επίπεδο προστασίας στα άτομα ≥ 65 ετών συγκριτικά με άλλες περιοχές και άτομα με παρόμοια επίπεδα εμβολιαστικής κάλυψης με TIV.

Συνεπώς, τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν ότι ο εμβολιασμός παιδιών σχολικής ηλικίας σε ικανό ποσοστό έχει τόσο άμεσα οφέλη μειώνοντας τη νοσηρότητα στις συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες, αλλά και έμμεσα οφέλη για την κοινότητα.(225)

Τέλος, όπως αναφέρουν οι Reichert και συνεργάτες σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά σχολικής ηλικίας στην Ιαπωνία, με την έναρξη εμβολιαστικών προγραμμάτων, τα ιδιαίτερα αυξημένα πριν επίπεδα θνησιμότητας εξ αιτίας της γρίπης μειώθηκαν τρεις με τέσσερις φορές, σε επίπεδα παρόμοια με αυτά των Ηνωμένων Πολιτειών. Ο εμβολιασμός των παιδιών στην Ιαπωνία υπολογίστηκε μάλιστα ότι απέτρεψε 37000 έως 49000 θανάτους ανά έτος, ή περίπου ένα θάνατο

για κάθε 420 παιδιά που εμβολιάζονταν.

Επιπλέον ,όταν κάποια στιγμή το εμβολιαστικό πρόγραμμα διακόπηκε, η θνησιμότητα εξαιτίας της γρίπης αυξήθηκε εκ νέου στην Ιαπωνία σε επίπεδα πολύ υψηλότερα από αυτά που παρατηρούνταν στις ΗΠΑ. Από τα ευρήματα αυτά εξήλθε το συμπέρασμα ότι ο εμβολιασμός παιδιών σχολικής ηλικίας προστατεύει και μειώνει τη θνησιμότητα εξαιτίας της γρίπης στο γενικό πληθυσμό (226).

Αποτελεσματικότητα του αντιγριπικού εμβολιασμού όταν τα κυκλοφορούντα στελέχη διαφέρουν από τα στελέχη του εμβολίου.

Η διαδικασία παρασκευής τριδύναμων αντιγριπικών εμβολίων αποτελεί πρόκληση, ενώ απαιτούνται 6-8 μήνες για να ολοκληρωθεί. Αυτό το χρονικό πλαίσιο καθιστά απαραίτητο τα στελέχη του ιού της γρίπης για τα αντιγριπικά εμβόλια που θα χρησιμοποιηθούν στο Βόρειο ημισφαίριο να επιλεγούν το Φεβρουάριο κάθε έτους, ώστε να δοθεί στους παρασκευαστές ο απαραίτητος χρόνος να ετοιμάσουν τα εμβόλια για την επόμενη περίοδο γρίπης. Η επιλογή των στελεχών του εμβολίου βασίζεται στα παγκόσμια δεδομένα της επιτήρησης για τους ιούς που χρησιμεύουν στην αναγνώριση των τάσεων των αντιγονικών αλλαγών στα κυκλοφορούντα στελέχη και τη διαθεσιμότητα των κατάλληλων υπονήφιων στελεχών για το αντιγριπικό εμβόλιο.

Ο εμβολιασμός μπορεί να προσφέρει μειωμένη αλλά σημαντική διασταυρούμενη προστασία κατά στελεχών που εμφανίζουν αντιγονικές διαφορές σε κάποιες περιόδους, μειώνοντας τις σοβαρές εκβάσεις της νόσου, όπως την εισαγωγή σε νοσοκομείο. Συνήθως, σε κάθε περίοδο γρίπης, αναγνωρίζονται ένα ή περισσότερα κυκλοφορούντα στελέχη που διαφέρουν αντιγονικά σε σύγκριση με τα στελέχη του εμβολίου.

Ωστόσο, η κλινική αποτελεσματικότητα των αντιγριπικών εμβολίων δε μπορεί να καθοριστεί μόνο από την εργαστηριακή εκτίμηση του βαθμού της αντιγονικής ταύτισης μεταξύ των στελεχών του εμβολίου και των κυκλοφορούντων στελεχών.

Σε ορισμένες περιόδους γρίπης επικρατούν στελέχη με σημαντικές αντιγονικές διαφορές, κατά τις οποίες παρατηρείται συχνά μείωση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου, σε σύγκριση με τις περιόδους όπου τα στελέχη του εμβολίου ταυτίζονται με τα κυκλοφορούντα στελέχη (108,2272-229). Όμως, ακόμη και κατά τη διάρκεια των ετών που τα στελέχη του εμβολίου δεν ταυτίζονταν με τα κυκλοφορούντα στελέχη, παρατηρήθηκε σημαντική προστασία ως προς τις σοβαρές επιπλοκές, πιθανότερα λόγω της διασταυρούμενης δράσης των αντισωμάτων που παράγονται λόγω του εμβολίου (205,227,228). Για παράδειγμα, σε μία μελέτη που διενεργήθηκε κατά τη διάρκεια μιας περιόδου γρίπης (2003-04), όπου το κυκλοφορούν στέλεχος ήταν ένας ιός της γρίπης A(H3N2) που διέφερε αντιγονικά σε σχέση με το στέλεχος

του εμβολίου, η αποτελεσματικότητα μεταξύ των ατόμων ηλικίας 50-64 ετών εναντίον της εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης ήταν 60% στα υγιή άτομα και 48% στα άτομα με ιατρικές παθήσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο επιπλοκών της γρίπης (228). Μια εμβόλιμη ανάλυση στη μέση της περιόδου γρίπης 2007-08 έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ήταν 44% συνολικά, 54% στα υγιή άτομα ηλικίας 5-49 ετών και 58% εναντίον της γρίπης Α, παρά το εύρημα ότι οι κυκλοφορούντες ιοί στην περιοχή της μελέτης ήταν κυρίως ένα μεταλλαγμένο στέλεχος γρίπης Α Η3Ν2 και ένα στέλεχος γρίπης Β διαφορετικής γενεαλογικής σειράς σε σχέση με τα στελέχη του εμβολίου (230). Στα παιδιά, τόσο το LAIV όσο και το TIV παρέχουν προστασία από τη λοίμωξη ακόμη και σε περιόδους κατά τις οποίες τα κυκλοφορούντα στελέχη με τα στελέχη του εμβολίου δεν ταυτίζονται. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ως προς τις ΙLΙ ήταν 49%-69% σε δύο μελέτες παρατήρησης και 49% ως προς την εργαστηριακώς επιβεβαιωμένη και υπό ιατρική παρακολούθηση γρίπη σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων, που πραγματοποιήθηκαν σε μικρότερα παιδιά κατά την περίοδο γρίπης 2003-04, όταν, με βάση τα δεδομένα επιτήρησης, επικρατούσε ένα μεταλλαγμένο στέλεχος γρίπης Α Η3Ν2 (101,105).

Απαιτείται διαρκής βελτίωση στη συλλογή αντιπροσωπευτικών κυκλοφορούντων στελεχών και χρήση των δεδομένων επιτήρησης για την πρόβλεψη αντιγονικών μεταλλαγών. Σημαντική είναι ακόμη η βράχυνση του χρόνου παρασκευής του εμβολίου, ώστε να αυξηθεί ο χρόνος για την αναγνώριση κατάλληλων υποψήφιων στελεχών για το εμβόλιο μεταξύ των πιο πρόσφατα κυκλοφορούντων στελεχών. Η συλλογή δεδομένων από πολλές περιόδους είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, ώστε να γίνει καλύτερα κατανοητή η αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά τη διάρκεια των περιόδων όπου δεν ταυτίζονται τα κυκλοφορούντα στελέχη με τα στελέχη του εμβολίου.

Στα μικρά παιδιά το LAIV παρουσιάζει σημαντικά μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από το TIV. Μετά από αποτίμηση πιθανών κινδύνων αλλά και πλεονεκτημάτων οι Belshe και συνεργάτες προτείνουν τη χρήση του και σε παιδιά 12 εως 59 μηνών που δεν αναφέρουν ιστορικό άσθματος ή αναπνευστικού συριγμού. (209)

Τέλος, υπάρχει σήμερα ανάγκη παρασκευής εμβολίων τα οποία θα παρέχουν ευρύτερη προστασία. Εκτός από το LAIV, ένα νέο εμβόλιο γρίπης με ανοσοενισχυτικό MF59 φάνηκε ότι επάγει υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων έναντι ομόλογων αλλά και ετερόλογων στελεχών και μακρότερης διάρκειας ανοσία.(231)

Σχέση κόστους - αποτελεσματικότητας του αντιγριπικού εμβολιασμού

Οι οικονομικές μελέτες σχετικά με τον αντιγριπικό εμβολιασμό είναι δύσκολο να συγκριθούν, καθώς χρησιμοποιούνται διαφορετικά μέτρα αξιολόγησης τόσο του κόστους όσο και του οφέλους (πχ. κόστος-μόνο, κόστος-αποτελεσματικότητα, κόστος-όφελος ή κόστος-χρησιμότητα).

Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες βρίσκουν ότι ο εμβολιασμός μειώνει ή ελαχιστοποιεί το κόστος σε επίπεδο φροντίδας υγείας, σε κοινωνικό και σε ατομικό επίπεδο, αλλά και τις απώλειες ως προς την παραγωγικότητα και τον αριθμό των απουσιών που σχετίζονται με τη γρίπη. Μια εθνική μελέτη εκτίμησε ότι το ετήσιο οικονομικό κόστος της εποχιακής γρίπης στις ΗΠΑ (χρησιμοποιώντας τον πληθυσμό του 2003) είναι 87,1 δισεκατομμύρια δολάρια, συμπεριλαμβανομένων 10,4 δισεκατομμυρίων δολαρίων ως άμεσο ιατρικό κόστος (232).

Οι αναλύσεις κόστους τεκμηρίωσαν το σημαντικό φορτίο του κόστους της γρίπης στα παιδιά. Σε μία μελέτη 727 παιδιών σε ένα ιατρικό κέντρο από το 2000 έως το 2004, το μέσο συνολικό κόστος της νοσηλείας για παθήσεις που σχετίζονταν με τη γρίπη ήταν 13.159\$ (39.792\$ για τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας και 7.030\$ για ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν μόνο στους απλούς θαλάμους) (233). Οι στρατηγικές που επικεντρώνονται στον εμβολιασμό παιδιών με ιατρικές παθήσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο για επιπλοκές της γρίπης, είναι πιο αποτελεσματικές ως προς το κόστος τους, σε σύγκριση με τις στρατηγικές εμβολιασμού όλων των παιδιών (234). Μια ανάλυση που συνέκρινε το κόστος του εμβολιασμού παιδιών διάφορων ηλικιών με TIV και LAIV έδειξε ότι η εξοικονόμηση κόστους ανά QALY (**quality-adjusted life year** - αποτελεί μέτρο της επίπτωσης της νόσου που περιλαμβάνει ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά διαβίωσης) αυξήθηκε με την ηλικία και για τα δύο εμβόλια. Η εξοικονόμηση σε δολάρια ανά QALY (με την αξία του δολαρίου το 2003) ήταν 12.000\$ για τα υγιή παιδιά ηλικίας 6-23 μηνών και 119.000\$ για τους υγιείς εφήβους ηλικίας 12-17 ετών κατά τον εμβολιασμό ρουτίνας με TIV σε σύγκριση με 9.000\$ και 109.000\$ αντίστοιχα κατά τον εμβολιασμό με LAIV (235).

Οι οικονομικές αξιολογήσεις του εμβολιασμού των παιδιών κατέδειξαν μια ευρεία

διακύμανση των εκτιμήσεων του κόστους, αλλά γενικά διαπίστωσαν ότι η στρατηγική αυτή είναι οικονομικά επωφελής (236-240).

Επίπεδα εμβολιαστικής κάλυψης

Για τον καθορισμό των επιδράσεων της καθυστερημένης διάθεσης και των ελλείψεων του εμβολίου, των αλλαγών στις συστάσεις σχετικά με τον εμβολιασμό και στις ομάδες-στόχους του εμβολιασμού, του ποσοστού αποζημίωσης για το εμβόλιο και για την χορήγηση του εμβολίου καθώς και άλλων σχετικών παραγόντων στην εμβολιαστική κάλυψη σε ενήλικες και παιδιά, απαιτείται συνεχής ετήσια παρακολούθηση.

Ένας από τους εθνικούς στόχους στις ΗΠΑ για το 2010 περιελάμβανε επίτευξη επιπέδου 90% εμβολιαστικής κάλυψης με το αντιγριπικό εμβόλιο για τα άτομα ηλικίας > 65 ετών και για τους διαμένοντες σε νοσηλευτικά ιδρύματα (241,242), ενώ προωθούσε νέες στρατηγικές για βελτίωση της εμβολιαστικής κάλυψης και τη επίτευξη αυτών των στόχων (243,244).

Η μεγαλύτερη προτεραιότητα για την επέκταση της χρήσης του αντιγριπικού εμβολίου είναι η αύξηση της εμβολιαστικής κάλυψης σε άτομα με παθήσεις υψηλού κινδύνου ηλικίας < 65 ετών, συμπεριλαμβανομένων και των παιδιών υψηλού κινδύνου.

Με βάση τα τελικά δεδομένα του 2006 και τα αρχική έκδοση των δεδομένων του 2007 από τη μελέτη NHIS (National Health Interview Survey), η εκτιμώμενη για τις ΗΠΑ εμβολιαστική κάλυψη με το αντιγριπικό εμβόλιο κατά τις περιόδους γρίπης 2005-06 και 2006-07 μεταξύ των ατόμων ηλικίας >65 ετών και 50-64 ετών αυξήθηκε ελαφρώς από 32% και 65% αντίστοιχα σε 36% και 66% και φαίνεται πως προσεγγίζουν τα επίπεδα κάλυψης που παρατηρήθηκαν πριν από την περίοδο 2004-05, οπότε το εμβόλιο βρισκόταν σε έλλειψη. Στις περιόδους 2005-06 και 2006-07, τα εκτιμώμενα επίπεδα εμβολιαστικής κάλυψης μεταξύ ενηλίκων με παθήσεις υψηλού κινδύνου ηλικίας 18-49 ετών ήταν 23% και 26% αντίστοιχα, σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με το στόχο του 60% του *Healthy People 2000* και του *Healthy People 2010* (241,242).

Συχνά, χάνονται οι ευκαιρίες για εμβολιασμό ατόμων με κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών της γρίπης (πχ. κατά τη διάρκεια νοσηλείας για άλλη αιτία). Σε μια

μελέτη νοσηλευόμενων ασθενών, δικαιούχων του Medicare, μόνο το 36,1% είχαν εμβολιαστεί πριν την εισαγωγή τους, 1,9% εμβολιάστηκε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και 10,6% μετά τη νοσηλεία (245). Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Πόλη της Νέας Υόρκης από το 2001 έως το 2005 σε 7063 παιδιά ηλικίας 6-23 μηνών έδειξε ότι κάλυψη με το εμβόλιο 2 δόσεων αυξήθηκε από 1,6% σε 23,7%. Αν και ο μέσος αριθμός ιατρικών επισκέψεων στη διάρκεια των οποίων δινόταν η ευκαιρία για εμβολιασμό μειώθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης από 2,9 σε 2,0 ανά παιδί, το 55% όλων των ιατρικών επισκέψεων την τελευταία χρονιά διεξαγωγής της μελέτης εξακολουθούσαν να αντιπροσωπεύουν χαμένες ευκαιρίες για εμβολιασμό (246). Η χρήση πάγιων εντολών στα νοσοκομεία αυξάνει τα ποσοστά εμβολιασμού μεταξύ των νοσηλευόμενων ατόμων (247). Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας σχετικά με το ενδεχόμενο εμβολιασμού ενός ατόμου ήταν η πεποίθησή του σχετικά με το αν αποτελούσε πληθυσμό υψηλού κινδύνου. Ωστόσο, πολλά άτομα που ανήκαν σε ομάδες υψηλού κινδύνου δε γνώριζαν ότι ανήκαν σε ομάδα για την οποία υπήρχε σύσταση εμβολιασμού (248).

Η μείωση των φυλετικών και εθνικών διακρίσεων, συμπεριλαμβανομένων των διακρίσεων ως προς την εμβολιαστική κάλυψη με το αντιγριπικό εμβόλιο, αποτελεί θεμελιώδη στόχο που δεν έχει εκπληρωθεί (249). Τα εκτιμώμενα επίπεδα εμβολιαστικής κάλυψης στις ΗΠΑ για το 2007 μεταξύ των ατόμων ηλικίας > 65 ετών ήταν 70% για τους μη-Ισπανόφωνους λευκούς, 58% για τους μη-Ισπανόφωνους μαύρους και 54% για τους Ισπανόφωνους (250). Μεταξύ των δικαιούχων του Medicare, άλλοι παράγοντες κλειδιά που συμβάλουν στις διακρίσεις ως προς την κάλυψη περιλαμβάνουν τις διαφορές στην τάση των ασθενών να αναζητήσουν ενεργά τον εμβολιασμό καθώς και τις διαφορές ως προς την πιθανότητα οι ιατροί να συστήσουν εμβολιασμό (251,252). Μια μελέτη έδειξε, ότι η εξάλειψη αυτών των διακρίσεων στην εμβολιαστική κάλυψη θα έχει παρόμοιο αντίκτυπο στη θνησιμότητα με τον αντίκτυπο της εξάλειψης των θανάτων που αποδίδονται σε νεφροπάθεια στους μαύρους ή σε ηπατοπάθεια στους Ισπανόφωνους (253).

Τα αναφερόμενα επίπεδα εμβολιασμού είναι χαμηλά στα παιδιά που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση επιπλοκών της γρίπης. Η κάλυψη μεταξύ των παιδιών ηλικίας 2-17 ετών με άσθμα για την περίοδο γρίπης του 2004-05 εκτιμήθηκε πως ήταν περίπου 29% (254). Μία μελέτη ανέφερε ποσοστό εμβολιαστικής κάλυψης 79% μεταξύ των παιδιών που παρακολουθούνταν σε κέντρο θεραπείας για την κυστική ίνωση (255). Κατά τη διάρκεια της πρώτης περιόδου, για την οποία η ACIP

συνέστησε εμβολιασμό όλων των παιδιών ηλικίας 6-23 μηνών, το 33% των παιδιών έλαβαν μία ή περισσότερες δόσεις του αντιγριπικού εμβολίου και το 18% των παιδιών, αν δεν είχαν εμβολιαστεί παλαιότερα, έλαβαν 2 δόσεις (256). Μεταξύ των παιδιών που είχαν λάβει μία πρώτη δόση μεταξύ 2001 και 2004, η κάλυψη με δεύτερη δόση του εμβολίου ποικίλει από 29% έως 44% στα παιδιά ηλικίας 6-23 μηνών και από 12% έως 14% στα παιδιά ηλικίας 2-8 ετών (257). Μια ταχεία ανάλυση των επιπέδων κάλυψης του αντιγριπικού εμβολιασμού στη Βόρεια Καλιφόρνια έδειξε ότι, κατά τη διάρκεια του 2004-2005, του πρώτου χρόνου σύστασης του εμβολιασμού σε παιδιά ηλικίας 6-23 μηνών, η κάλυψη με μία δόση του εμβολίου ήταν 57% (258). Κατά την περίοδο 2005-06, τη δεύτερη περίοδο για την οποία το ACIP συνέστησε εμβολιασμό όλων των παιδιών ηλικίας 6-23 μηνών, η κάλυψη παρέμεινε σε χαμηλά επίπεδα και δεν αυξήθηκε σημαντικά σε σχέση με την περίοδο 2004-05. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν το 2006 από τη Εθνική Μελέτη Ανοσοποίησης (National Immunization Survey) έδειξαν ότι για την περίοδο 2005-06, το 32% των παιδιών ηλικίας 6-23 μηνών έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση του αντιγριπικού εμβολίου και 21% εμβολιάστηκαν πλήρως (δηλ. έλαβαν 1 ή 2 δόσεις ανάλογα με το προηγούμενο ιστορικό εμβολιασμών)· ωστόσο, τα αποτελέσματα μεταξύ των διάφορων πολιτειών διέφεραν σημαντικά (259). Όπως προαναφέρθηκε και για τους μεγαλύτερους ενήλικες, η σύσταση των ιατρών για εμβολιασμό και η αντίληψη ότι ο εμβολιασμός ενός παιδιού είναι «έξυπνη ιδέα» συσχετίστηκαν θετικά με την πιθανότητα εμβολιασμού των παιδιών ηλικίας 6-23 μηνών (260). Παρομοίως, τα παιδιά με άσθμα ήταν πιθανότερο να εμβολιαστούν, αν οι γονείς τους ακολουθούσαν μια ιατρική σύσταση για εμβολιασμό ή αν πίστευαν ότι το εμβόλιο παρέχει προστασία (261). Η εφαρμογή συστημάτων υπενθύμισης/προτροπής στις παιδιατρικές κλινικές αύξησε το ποσοστό των παιδιών με άσθμα ή υπέρ-αντιδραστικότητα των αεραγωγών που εμβολιάστηκαν από 5% σε 32% (262).

Εποχιακό αντιγριπικό εμβόλιο και γρίπη των πτηνών ή των χοίρων

Η ανθρώπινη λοίμωξη με νέα ή μη ανθρώπινα στελέχη του ιού γρίπης Α, συμπεριλαμβανομένων των ιών της γρίπης Α ζωικής προέλευσης, είναι λοίμωξη η οποία πρέπει να δηλώνεται υποχρεωτικά σε εθνικό επίπεδο (263). Οι ανθρώπινες λοιμώξεις με μη ανθρώπινους ή νέους ιούς της γρίπης Α πρέπει να ταυτοποιούνται άμεσα και να διερευνώνται ώστε να καθορίζονται οι πιθανές πηγές έκθεσης, να αναγνωρίζονται και άλλες περιπτώσεις και να εκτιμάται η πιθανότητα μετάδοσης από άνθρωπο σε άνθρωπο, καθώς οι τρόποι μετάδοσης μπορεί να μεταβάλλονται με το χρόνο με τις παραλλαγές των ιών της γρίπης Α.

Σποραδικές, σοβαρές και θανατηφόρες περιπτώσεις λοίμωξης σε ανθρώπους με ισχυρά παθογόνους ιούς γρίπης των πτηνών Α(H5N1) αναγνωρίστηκαν στην Ασία, την Αφρική, την Ευρώπη και τη Μέση Ανατολή, κυρίως σε άτομα που έχουν άμεση ή στενή επαφή χωρίς κάποιο είδους προστασία με πάσχοντα ή νεκρά πτηνά που σχετίζονται με την τρέχουσα πανδημία με H5N1 μεταξύ των πτηνών (264-269). Σε κάποιες ομάδες περιπτώσεων, πιθανώς έλαβε χώρα περιορισμένη μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο των ιών H5N1 (270,271). Έως σήμερα, δεν υπάρχουν αποδείξεις γενετικής ανακατανομής μεταξύ του ανθρώπινου ιού γρίπης Α και των ιών H5N1. Ωστόσο, οι ιοί της γρίπης που προέρχονται από στελέχη που κυκλοφορούν στα πτηνά (πχ. οι ιοί H5N1 που προκάλεσαν επιδημικές εκρήξεις γρίπης των πτηνών και περιστασιακά έχουν προσβάλει ανθρώπους) έχουν τη δυνατότητα να ανασυνδυάζονται με τους ανθρώπινους ιούς γρίπης Α (272,273). Έως σήμερα, ισχυρά παθογόνοι ιοί H5N1 δεν έχουν αναγνωριστεί σε άγρια ή οικόσιτα πτηνά ή σε ανθρώπους στις ΗΠΑ.

Ανθρώπινη νόσος λόγω λοίμωξης με διαφορετικούς υπότυπους του ιού της γρίπης των πτηνών Α, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων με ασθενώς ή ισχυρώς παθογόνα στελέχη έχει επίσης καταγραφεί. Για την ανθρώπινη λοίμωξη με ασθενώς παθογόνα στελέχη του ιού της γρίπης των πτηνών έχουν αναφερθεί κλινικές εκδηλώσεις, όπως η επιπεφυκίτιδα από τον ιό της γρίπης Α(H7N7), η λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού και η επιπεφυκίτιδα με ιό γρίπης Α(H7N2) στο Ηνωμένο Βασίλειο και η μη επιπλεγμένη ΙΛΙ με ιό γρίπης Α(H9N2) στο Χονγκ Κονγκ και την Κίνα (274-279). Στις ΗΠΑ έχουν αναφερθεί δύο περιπτώσεις ανθρώπινης λοίμωξης με ασθενώς

παθογόνα στελέχη γρίπης A(H7N2) (298). Αν και η ανθρώπινη λοίμωξη με ισχυρά παθογόνα στελέχη γρίπης A(H7N2) τυπικά εκδηλώνεται με ILI ή επιπεφυκίτιδα, έχουν καταγραφεί και σοβαρές λοιμώξεις, όπως και μία θανατηφόρα περίπτωση στην Ολλανδία (280,281). Επιπεφυκίτιδα έχει αναφερθεί σε περιπτώσεις ανθρώπινης λοίμωξης με ισχυρά παθογόνα στελέχη γρίπης A(H7N3) στον Καναδά και με ασθενώς παθογόνα στελέχη γρίπης A(H7N3) στο Ηνωμένο Βασίλειο (274,281).

Αντιθέτως, σποραδικές λοιμώξεις με ισχυρά παθογόνα στελέχη γρίπης των πτηνών A(H5N1) έχουν προκαλέσει σοβαρή νόσο σε πολλές χώρες με συνολικό λόγο θνησιμότητας ανά περίπτωση > 60% (271,282).

Οι ιοί της γρίπης των χοίρων A(H1N1), A(H1N2) και A(H3N2) ενδημούν στους πληθυσμούς των χοίρων στις ΗΠΑ (283). Προσφάτως, έχουν αναφερθεί δύο υπότυποι λοιμώξεων γρίπης A(H3N2) σε χοίρους (284). Επιδημικές εξάρσεις σε χοίρους τυπικά εμφανίζονται τους πιο κρύους μήνες (τέλη φθινοπώρου και χειμώνας) και κάποιες φορές όταν εισάγονται νέα ζώα σε ευπαθή κοπάδια. Έχει εκτιμηθεί ότι 30% του πληθυσμού των χοίρων στις ΗΠΑ έχουν ορολογικές αποδείξεις παλαιότερης λοίμωξης με ιό της γρίπης των χοίρων A(H1N1). Σποραδικές ανθρώπινες λοιμώξεις με ιούς γρίπης χοίρων A παρουσιάζονται στις ΗΠΑ, αλλά η συχνότητά τους είναι άγνωστη. Τα προσβεβλημένα με ιούς γρίπης των χοίρων A άτομα τυπικά αναφέρουν άμεση επαφή με πάσχοντες χοίρους ή με χώρους όπου παρευρίσκονταν χοίροι (πχ. σε αγροκτήματα) και παρουσιάζουν συμπτώματα που δεν διακρίνονται από λοιμώξεις με άλλους αναπνευστικούς ιούς (285). Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη γρίπη των χοίρων A στη διαφορική διάγνωση των ασθενών με ILI που έχουν έρθει προσφάτως σε επαφή με χοίρους. Οι σποραδικές περιπτώσεις που αναγνωρίστηκαν τα τελευταία χρόνια δεν οδήγησαν σε εμμένουσα μετάδοση των ιών της γρίπης των χοίρων A από άνθρωπο σε άνθρωπο ή σε επιδημικές εκρήξεις στην κοινότητα. Αν και η ανοσία προς τους ιούς της γρίπης των χοίρων A φαίνεται πως είναι χαμηλή στο συνολικό ανθρώπινο πληθυσμό (<2%), ορισμένες μελέτες έχουν καταγράψει ότι το 10%-20% των ατόμων που εκτίθενται επαγγελματικά σε χοίρους (πχ. χοιροτρόφοι ή κτηνίατροι χοίρων) φέρουν αντισώματα που αποδεικνύουν παρελθούσα λοίμωξη με ιό γρίπης των χοίρων A(H1N1) (286,287).

Τα τρέχοντα εποχικά αντιγριπικά εμβόλια δεν αναμένονται να προσφέρουν προστασία έναντι της ανθρώπινης λοίμωξης με ιούς της γρίπης των πτηνών A, συμπεριλαμβανομένων των ιών H5N1, ή έναντι των επί του παρόντος κυκλοφορούντων ιών γρίπης των χοίρων A. Ωστόσο, η μείωση του κινδύνου εποχικής

γρίπης μέσω αντιγριπικού εμβολιασμού των ατόμων που μπορεί να εκτίθενται σε μη ανθρώπινους ιούς της γρίπης (πχ. ιούς H5N1) μπορεί να μειώσει το θεωρητικό κίνδυνο ανασυνδυασμού των ιών γρίπης Α ζωικής προέλευσης με τους ανθρώπινους ιούς γρίπης Α, μέσω πρόληψης της λοίμωξης με ιούς εποχικής γρίπης Α σε ανθρώπινο ξενιστή.

Οι συστάσεις του CDC προτείνουν εποχικό αντιγριπικό εμβολιασμό των ατόμων που ασχολούνται με την αντιμετώπιση των επιδημικών εκρήξεων γρίπης των πτηνών στα πτηνά (288). Στα πλαίσια ετοιμότητας, η Διοίκηση Επαγγελματικής Ασφάλειας και Υγείας (OSHA-Occupational Safety and Health Administration) εξέδωσε συμβουλευτική ανακοίνωση σχετικά με την ασφάλεια όσων εργάζονται με πτηνά με την πρόθεση να εφαρμοστεί στην περίπτωση υποψίας ή επιβεβαιωμένης επιδημικής έκρηξης γρίπης των πτηνών σε πτηνοτροφικές εγκαταστάσεις στις ΗΠΑ. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του OSHA συστήνουν όσοι εργάζονται σε πτηνοτροφικές εγκαταστάσεις να εμβολιάζονται κατά της εποχικής γρίπης. Ο OSHA συστήνει ακόμη τον εμβολιασμό του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού που ασχολήθηκε με την φροντίδα ασθενούς με επιβεβαιωμένη ή με ύποπτη γρίπη των πτηνών με το πιο πρόσφατο εμβόλιο κατά της εποχικής ανθρώπινης γρίπης, ώστε να μειωθεί το ενδεχόμενο της συλλοίμωξης με ιούς ανθρώπινης γρίπης Α (289).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Το 2008, η συμβουλευτική Επιτροπή Εμβολιασμού των ΗΠΑ (ACIP) ανακοίνωσε ότι η συχνότητα εμφάνισης της γρίπης είναι μεγαλύτερη στα παιδιά. Επιπλέον, τόσο η σοβαρότητα της νόσου όσο και τα παρατηρούμενα ποσοστά θνησιμότητας από τη νόσο είναι υψηλότερα σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών.

Προκειμένου να εκτιμηθεί η επίπτωση της γρίπης στην κοινότητα, πολλές από τις προηγούμενες μελέτες στηρίχθηκαν κυρίως σε επιδημιολογικά δεδομένα παρά σε δεδομένα από ασθενείς με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη.

Σήμερα, τα παιδιά θεωρούνται η κύρια πηγή μετάδοσης της νόσου τόσο σε υγιείς ενήλικες όσο και σε ομάδες πληθυσμού υψηλού κινδύνου. Συνεπώς, μια ακριβής, στηριζόμενη σε εργαστηριακά δεδομένα, εκτίμηση της επίπτωσης της γρίπης είναι απαραίτητη, προκειμένου να καθοριστεί το εύρος επέκτασης του εμβολιασμού σε συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες του γενικού πληθυσμού.

Σκοπός της μελέτης

Μελέτη σε νοσηλευόμενα παιδιά

Η μελέτη σκοπό έχει:

1. να εξετάσει προγραμματισμένα τις συνέπειες της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης στον παιδικό πληθυσμό και τη συχνότητα των προκαλουμένων από αυτόν εισαγωγών, κατά την εποχή της ετήσιας επιδημικής έξαρσης.
2. να εξετάσει την κλινική εικόνα και τα συμπτώματα με τα οποία προσέρχονται οι νοσηλευόμενοι ασθενείς και τις πιθανές επιπλοκές της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης.
3. να αξιολογήσει την αξιοπιστία (ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική διαγνωστική αξία) της δοκιμασίας ταχείας διάγνωσης στα παιδιά σε σύγκριση με την δοκιμασία αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR)

Υλικό – Μέθοδος

I. Σχεδιασμός μελέτης και πληθυσμός

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε προγραμματισμένα κατά τη διάρκεια δυο εποχικών εξάρσεων γρίπης (2002–2003 and 2004–2005) στο Νοσοκομείο Παίδων «Π & Α. Κυριακού» το οποίο είναι ένα από τα δυο μεγαλύτερα κέντρα αναφοράς για παιδιά στην περιοχή της Αθήνας. Το νοσοκομείο δέχεται ασθενείς κάθε δεύτερη μέρα, εναλλάξ με το Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», εξυπηρετώντας τις ανάγκες για παιδιατρική φροντίδα στην Αθήνα, καθώς απευθύνεται σε ένα πληθυσμό περίπου 3,9 εκατομμυρίων ατόμων, από τους οποίους περίπου 512,000 παιδιά κάτω των 14 ετών (Εθνική Στατιστική Υπηρεσία, δεδομένα απογραφής 2002). Στην περιοχή της πρωτεύουσας υπάρχει επίσης ένα μικρότερο παιδιατρικό νοσοκομείο στα προάστια (Νοσοκομείο «Πεντέλη»), και πέντε μικρά παιδιατρικά τμήματα σε άλλα δημόσια και ιδιωτικά θεραπευτήρια.

Οι ασθενείς συμπεριλαμβάνονταν στη μελέτη 2 με 3 φορές την εβδομάδα κατά τη διάρκεια 12ωρης βάρδιας, ενώ για περιστατικά που μεσολαμβάνε νύχτα, σαββατοκύριακο ή αργία γινόταν έλεγχος την επόμενη εργάσιμη ημέρα. Κατά τις μέρες ελέγχου ο γιατρός που είχε αναλάβει την καταγραφή των περιστατικών, κατέγραφε το συνολικό αριθμό εισαγωγών, τον αριθμό των ασθενών που πληρούσαν τα προκαθορισμένα για εισαγωγή στη μελέτη κριτήρια (πυρετός και/ ή κάποιο σύμπτωμα ή κλινικό εύρημα από το αναπνευστικό σύστημα, βλ παρακάτω) και τον αριθμό των ασθενών που ελέγχονταν για γρίπη. Επίσης, εκτός του συνολικού αριθμού των ασθενών καταγράφονταν και ο αριθμός αυτών στις επι μέρους ηλικιακές ομάδες. Ως περίοδος εποχιακής γρίπης ορίστηκε η χρονική διάρκεια μεταξύ του πρώτου και του τελευταίου επιβεβαιωμένου εργαστηριακά θετικού δείγματος για λοίμωξη από γρίπη, κατά τη διάρκεια επιτήρησης στο προαναφερθέν νοσοκομείο.

Σημειώνεται πως ο έλεγχος γινόταν μόνο στους ασθενείς που νοσηλεύονταν, ξεκινώντας από την 1^η Δεκεμβρίου κάθε χρόνου και για τουλάχιστον δυο συνεχόμενες εβδομάδες ακόμα και μετά το τελευταίο εργαστηριακά επιβεβαιωμένο περιστατικό κατά τον επόμενο χρόνο.

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου, ενώ πριν κάποιος ασθενής συμπεριληφθεί στη μελέτη λαμβανόταν συγκατάθεση των γονέων ή κηδεμόνων του.

II. Καταγραφή ασθενών

Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε νοσηλευόμενα παιδιά ηλικίας από 6 μηνών έως 14 ετών τα οποία εμφάνιζαν τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα: πυρετό (θερμοκρασία μασχάλης $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$), βήχα, ρινίτιδα, φαρυγγαλγία, ωταλγία, συρίττουσα αναπνοή, βράγχος φωνής, εισπνευστικό σιγμό, δύσπνοια ή/και άπνοια. Στη μελέτη επίσης περιλαμβάνονταν και όσα παιδιά παρουσίαζαν στη φυσική εξέταση ευρήματα λοίμωξης ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, με ή χωρίς πυρετό, όπως ιογενή αμυγδαλίτιδα, οξεία μέση ωτίτιδα, παραρινοκολπίτιδα, λαρυγγίτιδα, βρογχιολίτιδα, βρογχικό άσθμα, βρογχίτιδα ή πνευμονία.

Εφόσον το αίτιο νοσηλείας δεν προερχόταν από το αναπνευστικό σύστημα οι ασθενείς δεν συμπεριλαμβάνονταν στη μελέτη.

Για κάθε ασθενή συμπληρωνόταν ένα προκαθορισμένο ερωτηματολόγιο, το οποίο περιελάμβανε δημογραφικά στοιχεία, τόπο διαμονής, ατομικό ιατρικό ιστορικό, συμπτώματα και ευρήματα από την κλινική εξέταση, αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων εάν υπήρχαν, τελική διάγνωση, θεραπεία, επιπλοκές και κλινική έκβαση της νόσου.

Επιπλέον, συλλέγονταν στοιχεία όσον αφορά πιθανή έκθεση του παιδιού σε παθητικό κάπνισμα, παρακολούθηση παιδικού σταθμού, τυχόν παρουσία υποκείμενης νόσου, όπως σημαντικό νευρολογικό έλλειμμα, ανοσοκαταστολή ή ανοσοανεπάρκεια, προωρότητα και άλλη συνυπάρχουσα χρόνια νόσος.

Η διάγνωση μέσης ωτίτιδας, λαρυγγίτιδας, παραρινοκολπίτιδας, βρογχιολίτιδας και άσθματος βασιζόταν στην εκτίμηση του παιδίατρου, ενώ για την πνευμονία απαιτούνταν επιβεβαίωση με ακτινογραφία θώρακος.

III. Ιολογικός έλεγχος

Από κάθε συμμετέχοντα στη μελέτη συλλέγονταν ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις ποσότητας 2 ml μέσω της εφαρμογής ενός εύκαμπτου σωλήνα στον οποίο ήταν προσαρμοσμένη μια αποστειρωμένη «παγίδα» βλέννης. Αν δεν ήταν εφικτή η

συλλογή των 2 ml βλέννης τότε γινόταν έκπλυση με εισαγωγή 2 ml φυσιολογικού ορού στη μύτη και ακολούθως ρινοφαρυγγική αναρρόφηση. Όλα τα συλλεγόμενα δείγματα φυλλάσσονταν σε θερμοκρασία -70°C μέχρι να πραγματοποιηθεί σε κάθε ένα πολλαπλή RT-PCR.

Πολλαπλές, nested (δύο γύροι) PCRs για τον ιό της γρίπης (υπότυποι A/H1N1,A/H3N2,B) πραγματοποιούνταν σε 50-μl αντιδραστηρίου αποτελούμενου από 1×ρυθμιστικό διάλυμα, 3mM Mg^{2+} , 0.2mM dNTPs, 2U από Platinum Taq DNA πολυμεράση (In vitro gen) και 0.2μM από καθένα από τους ανιχνευτές για τους ως άνω ιούς (290). Τέσσερα μl από συμπληρωματικό DNA (cDNA) χρησιμοποιήθηκαν στο μίγμα για την PCR του 1^{ου} γύρου, ενώ 2 μl από το αποτέλεσμα της 1^{ης} PCR χρησιμοποιήθηκαν στη δεύτερη (291). Όλα τα δείγματα ενισχύονταν σε μια συσκευή PTC-200 DNA θερμοκυλίνδρωσης (MJ Research, MA, USA) (292).

Επίσης, μεταξύ 15 Ιανουαρίου 2005 και 15 Μαΐου 2005 (5 μήνες) όλοι οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη (N=311), υποβάλλονταν ταυτόχρονα σε ένα δεύτερο έλεγχο για γρίπη με τη χρήση ταχείας διαγνωστικής δοκιμασίας [QuickVue Influenza Test, (Quidel, San Diego, USA)]. Στους συγκεκριμένους ασθενείς, εκτός του ρινοφαρυγγικού εκπλύματος, λαμβανόταν με ειδικό στιλέο υλικό από την περιοχή των ρινικών κόγχων (nasal swab).

Συνεπώς, 217 ασθενείς από το σύνολο των ασθενών της μελέτης ελέγχθηκαν και με τις δυο διαθέσιμες διαγνωστικές δοκιμασίες με σκοπό τη σύγκριση των αποτελεσμάτων τους, ενώ ενενήντα τέσσερις ασθενείς (30.2%) αποκλείστηκαν από τη μελέτη είτε λόγω άρνησης συμμετοχής είτε λόγω παραμονής στο νοσοκομείο για λιγότερο από 48 ώρες.

Στατιστική Ανάλυση

Οι συγκρίσεις γίνονταν μεταξύ θετικών και αρνητικών για τη γρίπη ασθενών. Οι μετρούμενες ποιοτικές μεταβλητές συγκρίθηκαν με την χρήση του χ^2 ή του two-tailed Fischer's exact test. Οι ποσοτικές μεταβλητές ελέγχθηκαν με τη μέθοδο one-way ANOVA.

Ο αριθμός των παιδιών που νοσηλεύτηκαν σε κάθε παιδιατρική κλινική νοσοκομείου της Αθήνας κατά τη διάρκεια των μηνών της μελέτης αναζητήθηκε μετά από επικοινωνία με κάθε ένα από αυτά και χρησιμοποιήθηκε ως βάση για τον υπολογισμό των θετικών για γρίπη εισαγωγών στην περιοχή της Αθήνας.

Το παρατηρούμενο ποσοστό νοσηλείας θετικών για γρίπη ασθενών αναγόταν σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη ασθενείς που πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια, τόσο στο σύνολο όσο και στις επι μέρους ηλικιακές ομάδες σε αντιστοιχία με το συνολικό αριθμό εισαγωγών της μελέτης (Σχήμα 1).

Επιπροσθέτως, υπολογίστηκε το σχετικό ποσοστό νοσηλείας εξαιτίας της γρίπης μεταξύ παιδιών που ήταν κάτοικοι Αθήνας. Αυτό στη συνέχεια αναγόταν στο συνολικό αριθμό νοσοκομειακών εισαγωγών στην περιοχή της μελέτης προκειμένου να υπολογιστεί ο αναμενόμενος αριθμός οφειλόμενων σε γρίπη εισαγωγών στη συγκεκριμένη περιοχή κατά τη διάρκεια της περιόδου εποχικής έξαρσης της γρίπης (Σχήμα 2).

Η συχνότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω γρίπης (ανά 10.000 πληθυσμού παιδιών) υπολογίστηκε αναγωγικά με βάση πληθυσμιακά δεδομένα ανά ηλικιακή ομάδα που παραχωρήθηκαν από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία σύμφωνα με την πιο πρόσφατη απογραφή (2002). Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ετέθη το $p = 0.05$. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό SPSS, έκδοση 16.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Αποτελέσματα

I. Επιδημικές περιόδους και ορότυποι γρίπης

Συνολικά 851 παιδιά πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής. Κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης 729 (86%) παιδιά ελέγχθηκαν και από αυτά 161 (22%) βρέθηκαν θετικά για γρίπη. Από τα παιδιά που πληρούσαν τα κριτήρια για εισαγωγή στη μελέτη τα 122 (14.3%) αποκλείστηκαν εξ αρχής, επειδή είτε αρνήθηκαν να συμμετάσχουν είτε γιατί είχαν ήδη λάβει εξιτήριο από το νοσοκομείο όταν αναζητήθηκαν. Ο υπότυπος H3N2 του στελέχους A του ιού της γρίπης ήταν ο κυρίαρχος κυκλοφορών υπότυπος κατά τη διάρκεια των δυο περιόδων γρίπης που μελετήθηκαν. Ο ορότυπος A αναγνωρίστηκε ως ο αιτιολογικός παράγοντας γρίπης σε 134 (83.3%) από τους προσβεβλημένους με γρίπη ασθενείς, ο ορότυπος B σε 23 (14.3%) ασθενείς, ενώ και οι δύο ορότυποι βρέθηκαν μόνο σε 4 (2.4%) ασθενείς. Η διάρκεια της εποχικής έξαρσης της γρίπης κάθε χρόνο ήταν 14 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της μελέτης η περίοδος αυτή ξεκίνησε τη 2^η εβδομάδα του Φεβρουαρίου, ενώ το δεύτερο χρόνο τα πρώτα κρούσματα γρίπης καταγράφονται περί τα μέσα Δεκεμβρίου. Ο μήνας με τη μεγαλύτερη επίπτωση της γρίπης ποικίλει μεταξύ Ιανουαρίου και Μαρτίου κατά τη διάρκεια των δυο ετών της μελέτης. Τον πρώτο χρόνο της μελέτης το υψηλότερο ποσοστό νοσοκομειακών εισαγωγών παρατηρήθηκε μεταξύ 11^{ης} και 15^{ης} εβδομάδας, ενώ το δεύτερο χρόνο μεταξύ 3^{ης} και 7^{ης} εβδομάδας. (Γράφημα 1).

II. Χαρακτηριστικά ασθενών

Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ προσβεβλημένων και μη από τη γρίπη όσον αφορά τα γενικά δημογραφικά χαρακτηριστικά, εκτός από το γεγονός ότι τα άτομα που νόσησαν φαίνεται να παρακολουθούσαν παιδικό σταθμό συχνότερα από αυτά που δεν προσβλήθηκαν (Πίνακας 1). Επίσης σημειώνεται ότι δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από τον ιό γρίπης όπως η προωρότητα, το βρογχικό άσθμα, άλλα χρόνια νοσήματα και η έκθεση σε παθητικό κάπνισμα. Η μέση διάρκεια νοσηλείας επίσης δε διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δυο ομάδες ασθενών.

(Πίνακας1). Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 4.4 ± 2.2 μέρες για τα προσβεβλημένα με γρίπη παιδιά υψηλού κινδύνου και δε διέφερε σημαντικά από τη μέση διάρκεια νοσηλείας παιδιών με γρίπη χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου (3.9 ± 3.2 ημέρες, $p = 0.440$). Παιδιά που νόσησαν από τη γρίπη ήταν μεγαλύτερα ηλικιακά (μέση ηλικία \pm ΣΑ: 53.39 ± 43.87 μήνες) από αυτά που είχαν λοίμωξη από άλλους ιούς (μέση ηλικία \pm ΣΑ: 47.68 ± 41.8) αλλά η διαφορά τους δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.139$).

Το Γράφημα 2 παρουσιάζει την ηλικιακή κατανομή των θετικών για γρίπη ασθενών καθόλη τη διάρκεια της μελέτης.

III. Κλινικά ευρήματα

Στον Πίνακα 2 παρατίθενται τα κύρια συμπτώματα των ασθενών με και χωρίς λοίμωξη από τον ιό γρίπης. Τα συχνότερα κλινικά συμπτώματα σε παιδιά με γρίπη ήταν πυρετός (90.7%), ρινίτιδα (65.8%) και βήχας (65.2%). Μεταξύ των θετικών για γρίπη ασθενών μεγαλύτερων των 3 ετών, κοινά συμπτώματα ήταν επίσης η κεφαλαλγία, η φαρυγγαλγία, η αρθραλγία και η μυαλγία (Πίνακας2). Συγκρίνοντας θετικούς και αρνητικούς για γρίπη ασθενείς εμφανίζεται στατιστικά σημαντική υπεροχή όσον αφορά την εμφάνιση πυρετού, βράγχους φωνής και αρθραλγίας στους προσβεβλημένους από γρίπη ασθενείς. (Πίνακας2).

IV. Επιπλοκές και θεραπευτική αντιμετώπιση

Η πιο συχνά παρατηρούμενη επιπλοκή σε παιδιά προσβεβλημένα από τον ιό της γρίπης είναι η οξεία μέση ωτίτιδα (ΟΜΩ) (21.1%), ακολουθούν οι πυρετικοί σπασμοί (19.2%), η πνευμονία (9.9%), το βρογχικό άσθμα (8.7%) και η βρογχιολίτιδα (6.2%) (Πίνακας3). Η ΟΜΩ ήταν συγκριτικά πιο συχνή στα παιδιά με γρίπη, ενώ η πνευμονία και το βρογχικό άσθμα ήταν συχνότερα στα παιδιά με λοίμωξη από άλλους ιούς. (Πίνακας3). Ένας από τους ασθενείς με γρίπη νοσηλεύθηκε στη μονάδα εντατικής θεραπείας με νευρολογικές εκδηλώσεις και διεγνώσθη ως οξεία νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην αναλογία των επιπλοκών που φαίνονται στον Πίνακα 3 μεταξύ υψηλού και χαμηλού κινδύνου ασθενών προσβεβλημένων με γρίπη, με μόνη εξαίρεση αυτή του βρογχικού άσθματος (υψηλού

κινδύνου ασθενείς, $n = 12$ (25%) vs. Χαμηλού κινδύνου ασθενείς, $n = 2$ (1.7%); $p \leq 0.0001$). Η ανάλυση των αποτελεσμάτων κατά ηλικιακή ομάδα ανάμεσα στους θετικούς για γρίπη ασθενείς έδειξε ότι η ΟΜΩ διεγνώσθη πιο συχνά σε παιδιά ηλικίας 2–5 ετών (28%) όπως και στα μικρότερα των 2 ετών (22%), ενώ πολύ λιγότερο σε εκείνα που ήταν 5–13 ετών (11%) ($p = 0.05$). Σημαντική διαφορά επίσης ανευρέθη ανάμεσα στις προαναφερθείσες ομάδες ως προς την επίπτωση της βρογχολίτιδας, η οποία παρατηρήθηκε πιο συχνά σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών ($p = 0.003$). Δεν τεκμηριώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη χρήση αντιβιοτικών (είτε ενδοφλεβίως είτε per os χορηγουμένων) μεταξύ αρνητικών (343/568, 60.4%) και θετικών (99/161, 61.5%) για γρίπη ασθενών. Παρόλα αυτά και στους θετικούς για γρίπη ασθενείς χορηγήθηκαν αντιβιοτικά, κυρίως λόγω συνυπαρξης ΟΜΩ (34% των θετικών για γρίπη ασθενών που έλαβαν αντιβιοτικά) και δευτερευόντως λόγω συνυπάρχουσας πνευμονίας (16% των θετικών για γρίπη ασθενών που έλαβαν αντιβιοτικά).

V. Ποσοστά νοσηλείας

Από το σύνολο των νοσηλευόμενων παιδιών που ελέγχθηκαν, διότι εμφάνιζαν πυρετό και/ή κάποιο σύμπτωμα ή κλινικό εύρημα από το αναπνευστικό σύστημα, διαπιστώθηκε ότι το 25% περίπου είχαν προσβληθεί από τον ιό της γρίπης την περίοδο 2002–2003 και το 20% την περίοδο 2004–2005.

Το υπολογιζόμενο ποσοστό των θετικών για γρίπη επί του συνόλου των εισαγωγών στο νοσοκομείο μας ήταν υψηλότερο κατά τη διάρκεια της πρώτης περιόδου (11.8%) συγκριτικά με τη δεύτερη περίοδο (9.9%) (Πίνακας4). Ο αναμενόμενος αριθμός εισαγωγών εξαιτίας της γρίπης σε όλα τα νοσοκομεία της ευρύτερης περιφέρειας των Αθηνών φαίνεται στον Πίνακα5. Η συχνότητα νοσηλείας ήταν υψηλότερη επίσης κατά τη διάρκεια της πρώτης περιόδου 2002–2003 (16,8 ανά 10.000 παιδιά) σε σύγκριση με την περίοδο 2004–2005 (13,6 από 10.000).

Τέλος, η συχνότητα νοσηλείας ήταν υψηλότερη σε παιδιά κάτω των 5 ετών και ιδίως σε εκείνα κάτω των 3 ετών. Μάλιστα, με βάση τα αποτελέσματα, στην πρώτη περίοδο της μελέτης τα 52 από τα 79 παιδιά που νόσησαν από γρίπη ήταν μικρότερα των 5 ετών (65,8%) και από αυτά τα 36 κάτω των 3 ετών (45,6% επί του συνόλου), ενώ τη δεύτερη περίοδο ήταν αντίστοιχα 56 στα 82 μικρότερα των 5 ετών (68,29%)

και 43 στα 82 μικρότερα των 3 ετών (52,43%) (Πίνακας 4).

VI. Σύγκριση PCR με QuickVue Influenza Test

Οι 41 από τους 217 (19%) που εξετάστηκαν και με τις δυο διαγνωστικές δοκιμασίες είχαν με βάση την PCR προσβληθεί από τον ιό της γρίπης.

27 ασθενείς (68%) που βρέθηκαν θετικοί για γρίπη με τη χρήση ταχείας διαγνωστικής δοκιμασίας [QuickVue Influenza Test, (Quidel, San Diego, USA)] βρέθηκαν ταυτόχρονα θετικοί και με την PCR, ενώ 7 (4%) παρότι θετικοί με το QuickVue Influenza Test βρέθηκαν αρνητικοί στην PCR. Τέλος 13 ασθενείς θετικοί με την PCR δεν ανιχνεύθηκαν με το QuickVue Influenza Test.

Με βάση αυτά τα αποτελέσματα η ευαισθησία του QuickVue Influenza Test ήταν 67.5%, η ειδικότητα 96%, η θετική προγνωστική αξία 79% και η αρνητική προγνωστική αξία 93% (Πίνακας 6).

Συζήτηση

Η γρίπη είναι γνωστή και σημαντική αιτία λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος στα παιδιά, ιδιαίτερα κατά τις περιόδους της ετήσιας επιδημίας, και προκαλεί συχνά επιπλοκές με αποτέλεσμα την εισαγωγή στο νοσοκομείο και αυξημένη χρήση αντιβιοτικών.

Η νοσηρότητα που σχετίζεται με τη γρίπη σε νεογνά και μικρά παιδιά πιθανώς υποεκτιμάται καθώς δεν υπάρχουν ειδικά κλινικά σημεία. Επίσης, άλλες ιογενείς αναπνευστικές λοιμώξεις εμφανίζονται ταυτόχρονα κατά τη διάρκεια της ετήσιας επιδημικής έξαρσης της γρίπης και εκδηλώνονται με πυρετό και άλλα παρόμοια με αυτήν συμπτώματα. Για το λόγο αυτό, η διάγνωση της νόσου δεν μπορεί να βασιστεί στα κλινικά χαρακτηριστικά και η εργαστηριακή επιβεβαίωση είναι απαραίτητη.

Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε συμπεριελήφθησαν παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 14ετών που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με πυρετό και/ή άλλα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα. Στα παιδιά αυτά η διάγνωση της γρίπης επιβεβαιώθηκε με ιολογικό έλεγχο. Η ετήσια συχνότητα νοσηλείας εξαιτίας της γρίπης στον πληθυσμό αναφοράς υπολογίσθηκε και έγινε φανερό ότι η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης σχετίζεται με σημαντικό βαθμό νοσηρότητα και σημαντικό αριθμό εισαγωγών ιδιαίτερα στις μικρές ηλικίες.

Η ετήσια συχνότητα νοσηλείας εξαιτίας της γρίπης, όπως προσδιορίστηκε προοπτικά από τη συγκεκριμένη μελέτη, συγκρίνεται με άλλες δημοσιευμένες μελέτες στις οποίες βρέθηκε ότι κυμαίνεται από 6 έως 40 εισαγωγές ανά 10,000 παιδιά μικρότερα των 5 ετών (8,29,34,53,57). Σε συμφωνία επίσης με προηγούμενες μελέτες, διαπιστώθηκε ότι παιδιά μικρότερα των 5 ετών (και ιδίως αυτά μικρότερα των 3 ετών), παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα νοσηλείας εξαιτίας της γρίπης η οποία βέβαια μειώνεται σημαντικά με την αύξηση της ηλικίας (28,29,53,293,294). (Πίνακας 7)

Συνεπώς, η εφαρμογή ενός εμβολιαστικού προγράμματος με ένα αποτελεσματικό εμβόλιο για τη γρίπη σε παιδιά της συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας, μπορεί να επιφέρει αξιοσημείωτη μείωση τόσο στη σχετιζόμενη με τη γρίπη νοσηρότητα όσο και στην χρήση αντιβιοτικών. Στις ΗΠΑ η προοδευτική επέκταση του εμβολιασμού που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια οφείλεται, αφενός στην αυξημένη συχνότητα νόσησης και νοσηλείας παιδιών των ανωτέρω ηλικιακών ομάδων και αφετέρου στην

αποδεδειγμένη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του εμβολίου, στη παρατηρούμενη με τον εμβολιασμό μείωση της διασποράς της νόσου στην κοινότητα και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και τέλος στη μεγιστοποίηση της προστασίας που προσφέρει σε παιδιά με αυξημένους παράγοντες κινδύνου και το περιβάλλον τους (Πίνακας 8).

Στην παρούσα μελέτη, οι πυρετικοί σπασμοί και η ΟΜΩ διαπιστώθηκε ότι ήταν οι πιο συχνές επιπλοκές της γρίπης. Ο ιός της γρίπης έχει βρεθεί ότι προκαλεί συχνότερα πυρετικούς σπασμούς και επαναλαμβανόμενες επιληπτικές κρίσεις σε σύγκριση με τον αδενοϊό ή τον ιό της παραϊνφλουέντσας (35). Συγκεκριμένα, στην παρούσα μελέτη, η γρίπη ευθυνόταν για το 25.4% του συνόλου των περιστατικών πυρετικών σπασμών που εισήχθησαν κατά τη διάρκεια των 14 εβδομάδων της ετήσιας επιδημικής έξαρσης.

Η ΟΜΩ, με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης, ήταν πιο συχνή στην ομάδα των ασθενών με γρίπη σε σύγκριση με αυτούς που είχαν λοίμωξη από άλλους ιούς και μάλιστα το εύρημα αυτό συμφωνεί με την ήδη γνωστή αιτιολογική σχέση της γρίπης με την ΟΜΩ (295). Το 80% των περιπτώσεων με ΟΜΩ εμφανίστηκε σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών. Η προστατευτική δράση έναντι της ΟΜΩ του αδρανοποιημένου (114,296) ή του ζώντος εξασθενημένου (204) εμβολίου της γρίπης έχει ήδη αποδειχθεί. Επίσης, η θεραπευτική χορήγηση οσελαμιβίρης σε παιδιά με γρίπη μειώνει τον κίνδυνο ΟΜΩ. (296). Αξίζει ακόμα να αναφερθεί ότι η πνευμονία και το βρογχικό άσθμα εκδηλώθηκαν συχνότερα στην ομάδα των αρνητικών για γρίπη ασθενών. Παρόμοιο εύρημα είχε δείξει και πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από την ίδια ομάδα ερευνητών και εξέτασε την επίπτωση της γρίπης σε εξωτερικούς ασθενείς (297). Το παραπάνω εύρημα πιθανότατα φανερώνει ότι άλλα παθογόνα, όπως ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός ή ο ρινοϊός, συσχετίζονται συχνότερα με τις ως άνω επιπλοκές σε σύγκριση με τη γρίπη.

Πνευμονία εμφανίστηκε σε περίπου 10% των ασθενών που προσεβλήθησαν από τη γρίπη αλλά δεν ήταν δυνατό να διαπιστωθεί εάν επρόκειτο για πρωτοπαθή λοίμωξη από τον ιό της γρίπης ή για δευτερογενή βακτηριακή φλεγμονή ή μικτή λοίμωξη.

Από τη μελέτη εδείχθη ότι η γρίπη προκάλεσε το 12.8% του συνόλου των περιστατικών με πνευμονία, το 20.5% των περιστατικών με λαρυγγίτιδα, το 14.4% αυτών με βρογχικό άσθμα και το 30.6% αυτών με ΟΜΩ μεταξύ νοσηλευόμενων παιδιών κατά τη διάρκεια των 14 εβδομάδων της εποχικής έξαρσης της νόσου στα δύο χρόνια της μελέτης. Το αξιοσημείωτο ποσοστό επίπτωσης της γρίπης στα

νοσηλεύόμενα παιδιά υπογραμμίζει την αξία του εμβολιασμού κατά της γρίπης με στόχο να προληφθεί ένας σημαντικός αριθμός εισαγωγών παιδιών στο νοσοκομείο.

Τα αποτελέσματα της μελέτης φανερώνουν υπερβολική και ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών καθώς το 61% των ασθενών που διαγνώστηκαν με γρίπη έλαβαν αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Ο συχνότερος λόγος δικαιολογημένης χορήγησης αντιβιοτικών ήταν η ΟΜΩ. Καθώς τα αποτελέσματα της PCR δεν ήταν άμεσα διαθέσιμα στους θεράποντες, δε βρέθηκε στη μελέτη σημαντική διαφορά στη χρήση αντιβιοτικών μεταξύ των παιδιών με γρίπη και αυτών με άλλες ιογενείς λοιμώξεις,

Η προστατευτική αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού για τη γρίπη κυμαίνεται μεταξύ 70% και 90% στα παιδιά, ιδίως όταν τα στελέχη που περιέχονται στο εμβόλιο ταιριάζουν με τα κυκλοφορούντα στην κοινότητα (298). Αυτό σημαίνει ότι μεγαλύτερη εμβολιαστική κάλυψη του παιδικού πληθυσμού μπορεί να μειώσει σημαντικά τις άμεσες και έμμεσες συνέπειες και τις δαπάνες που σχετίζονται με τη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης, συμπεριλαμβανομένων των νοσοκομειακών εξόδων νοσηλείας, τον αριθμό των επισκέψεων στα εξωτερικά ιατρεία, τα φάρμακα και τις χαμένες εργατοώρες για τους γονείς.

Παρότι η επίτευξη μέγιστης εμβολιαστικής κάλυψης στην ομάδα παιδιών υψηλού κινδύνου αποτελεί βασική επιδίωξη, στην παρούσα μελέτη καταδεικνύεται ότι η πλειονότητα των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο εξαιτίας της γρίπης, αφορά προηγουμένως υγιή παιδιά. Συνεπώς, ο μεγάλος αριθμός των εισαγωγών λόγω γρίπης δεν μπορεί να μειωθεί αν ο εμβολιασμός στοχεύει μόνο στα παιδιά με υποκείμενη νόσο. Σε μελέτες που διεξήχθησαν πριν μερικά χρόνια στις ΗΠΑ, υπολογίστηκε η συχνότητα εισαγωγής των παιδιών στο νοσοκομείο λόγω γρίπης και με βάση τους υπολογισμούς αυτούς προτάθηκε ο καθολικός εμβολιασμός των υγιών παιδιών ηλικίας κάτω των δυο ετών στη χώρα αυτή. Ακολούθως, με βάση μεταγενέστερους μελέτες που εκτίμησαν τη νοσηρότητα της γρίπης στα παιδιά στην κοινότητα, επεκτάθηκε η σύσταση για εμβολιασμό και στα υγιή παιδιά κάτω των 5 ετών, για να οδηγηθούμε τελικά στις συστάσεις του 2009 οπότε προτείνεται εμβολιασμός σε όλα τα υγιή παιδιά και τους εφήβους (293,299). Αντιθέτως, στην Ευρώπη τα δεδομένα που αφορούν τη συχνότητα νοσηλείας των παιδιών λόγω γρίπης είναι περιορισμένα και προέρχονται κυρίως από τη Γερμανία (300), την Ισπανία (301), και το Ηνωμένο Βασίλειο (302) ενώ επίσης παρουσιάζεται έλλειψη προγραμματισμένων μελετών βασισμένων σε πληθυσμιακά κριτήρια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, να μην υπάρχει

ομοφωνία απόψεων όσον αφορά την εφαρμογή του καθολικού εμβολιασμού σε υγιή παιδιά παρότι έχει προταθεί κατά καιρούς από ομάδες ειδικών (303).

Καθόσον γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη προοπτική μελέτη που παρέχει πληθυσμιακά δεδομένα σχετικά με τις νοσοκομειακές εισαγωγές παιδιών λόγω γρίπης στη νότια Ευρώπη και μια από τις ελάχιστες παρόμοιες μελέτες στο σύνολο της Ευρώπης (300-302). Είναι επίσης αξιοσημείωτο, ότι οι περίοδοι της γρίπης που μελετήθηκαν δεν ήταν ασυνήθεις, όσον αφορά τη νοσηρότητα, σύμφωνα με δεδομένα που έχουν καταγραφεί από το ΚΕΛΠΙΝΟ (304). Ένα ακόμα πλεονέκτημα της μελέτης είναι το γεγονός ότι για τη διάγνωση της γρίπης χρησιμοποιήθηκε αξιόπιστη εργαστηριακή μέθοδος (PCR) και εξετάστηκαν δύο ετήσιες εποχιακές εξάρσεις. Το γεγονός αυτό περιορίζει την πιθανότητα σύγχυσης της προκαλούμενης από τη γρίπη νοσηρότητας με αυτήν που προκαλείται από άλλους αναπνευστικούς ιούς, όπως ο RSV, καθώς και το ρόλο της εποχιακής διακύμανσης.

Παρόλα όμως τα πλεονεκτήματα, η παρούσα μελέτη έχει κάποιους περιορισμούς που θα πρέπει να αναφερθούν. Πρώτα απ' όλα, η επιλογή του συγκεκριμένου πληθυσμού μελέτης μπορεί να προκαλεί συστηματικά λάθη. Η επιλογή ενός μόνο παιδιατρικού νοσοκομείου, ως κέντρου αναφοράς για την επιτήρηση της γρίπης μπορεί να οδηγεί σε λανθασμένη αποτύπωση της συχνότητας της γρίπης που υπολογίστηκε. Επίσης, τα κριτήρια εισαγωγής μπορεί να μην είναι κοινά σε όλα τα νοσοκομεία της περιοχής, ιδιαίτερα αν αναλογιστεί κάποιος ότι σε ιδιωτικά θεραπευτήρια αυτά είναι πιο χαλαρά γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση του αριθμού των εισαγωγών για τις οποίες ευθύνεται η γρίπη. Επισημαίνεται όμως, ότι το νοσοκομείο στο οποίο πραγματοποιήθηκε η μελέτη είναι ένα από τα δυο μεγαλύτερα παιδιατρικά νοσοκομεία της Αθήνας που αποτελούν κέντρα αναφοράς για ένα μεγάλο παιδικό πληθυσμό.

Η πιθανότητα, επίσης, να μη συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη όλα τα παιδιά που πληρούσαν τα κριτήρια μπορεί να αποτελεί μειονέκτημα της μελέτης. Επειδή κάποια από τα παιδιά που πληρούσαν τα κριτήρια είτε χάθηκαν είτε αρνήθηκαν να συμπεριληφθούν στη μελέτη, τα ποσοστά που αποτυπώθηκαν μπορεί να υπερεκτιμούν το συνολικό κίνδυνο νόσησης από τη γρίπη (305). Επιπλέον, η παρούσα μελέτη δε συμπεριέλαβε στις εισαγωγές βρέφη ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών, μια ηλικιακή ομάδα ιδιαίτερα ευάλωτη στον ιό, όπως είναι γνωστό από προηγούμενες μελέτες.

Τέλος, με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης, η χρήση του QuickVue Influenza Test σε παιδιά που νοσηλεύονται με πυρετό και/ή αναπνευστικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της περιόδου της εποχικής γρίπης βοηθά στη διάγνωση της νόσου με σημαντική ακρίβεια. Αρνητικό αποτέλεσμα στο test συνεπάγεται πολύ μικρή πιθανότητα γρίπης ενώ όταν είναι θετικό αυξάνεται κατά πολύ η πιθανότητα νόσησης από ιό γρίπης.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η γρίπη είναι μια νόσος που σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα, συχνή εμφάνιση επιπλοκών και σημαντικό αριθμό νοσοκομειακών εισαγωγών, ιδιαίτερα ανάμεσα στα μικρής ηλικίας παιδιά. Καθόσο τα παιδιά αποτελούν την κύρια πηγή μετάδοσης και διασποράς της νόσου στο γενικό πληθυσμό, η αναγκαιότητα εφαρμογής ενός εκτεταμένου, ισχυρού εμβολιαστικού προγράμματος είναι επιτακτική. Ίσως ένα τέτοιο πρόγραμμα μειώσει ουσιαστικά τόσο τις συνέπειες στο σύστημα υγείας όσο και το κοινωνικοοικονομικό κόστος που σχετίζεται με τη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης.

Περίληψη

Μια προοπτική επιδημιολογική μελέτη - επιτήρηση των σχετιζόμενων με γρίπη νοσηλειών πραγματοποιήθηκε προκειμένου να υπολογιστεί η συχνότητα νοσηλείας βασισμένη σε πληθυσμιακά κριτήρια. Παιδιά, ηλικίας 6 μηνών έως 14 ετών που πληρούσαν συγκεκριμένα κριτήρια επιλογής και εισάγονταν για νοσηλεία σε ένα από τα δυο μεγαλύτερα παιδιατρικά νοσοκομεία της Αθήνας, περιελήφθηκαν στη μελέτη κατά τη διάρκεια δυο επιδημικών περιόδων. Ρινοφαρυγγικό έκπλυμα από κάθε ασθενή ελεγχόταν με PCR για εργαστηριακή επιβεβαίωση πιθανής λοίμωξης από τον ιό της γρίπης. Βρέθηκε ότι η γρίπη ευθύνεται για το 9.9–11.8% όλων των εισαγωγών κατά την διάρκεια των επιδημικών περιόδων της γρίπης, ενώ το ετήσιο ποσοστό νοσηλείας ανέρχεται σε 13.6–16.8 περιστατικά ανά 10,000 παιδιά και ήταν υψηλότερο σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών (26–31.2/10,000 παιδιά).

Οι πυρετικοί σπασμοί και η οξεία μέση πυώδης ωτίτιδα είναι οι δυο συχνότερες επιπλοκές σχετιζόμενες με τη γρίπη ενώ στο 61% των θετικών για γρίπη ασθενών χορηγήθηκαν αντιβιοτικά.

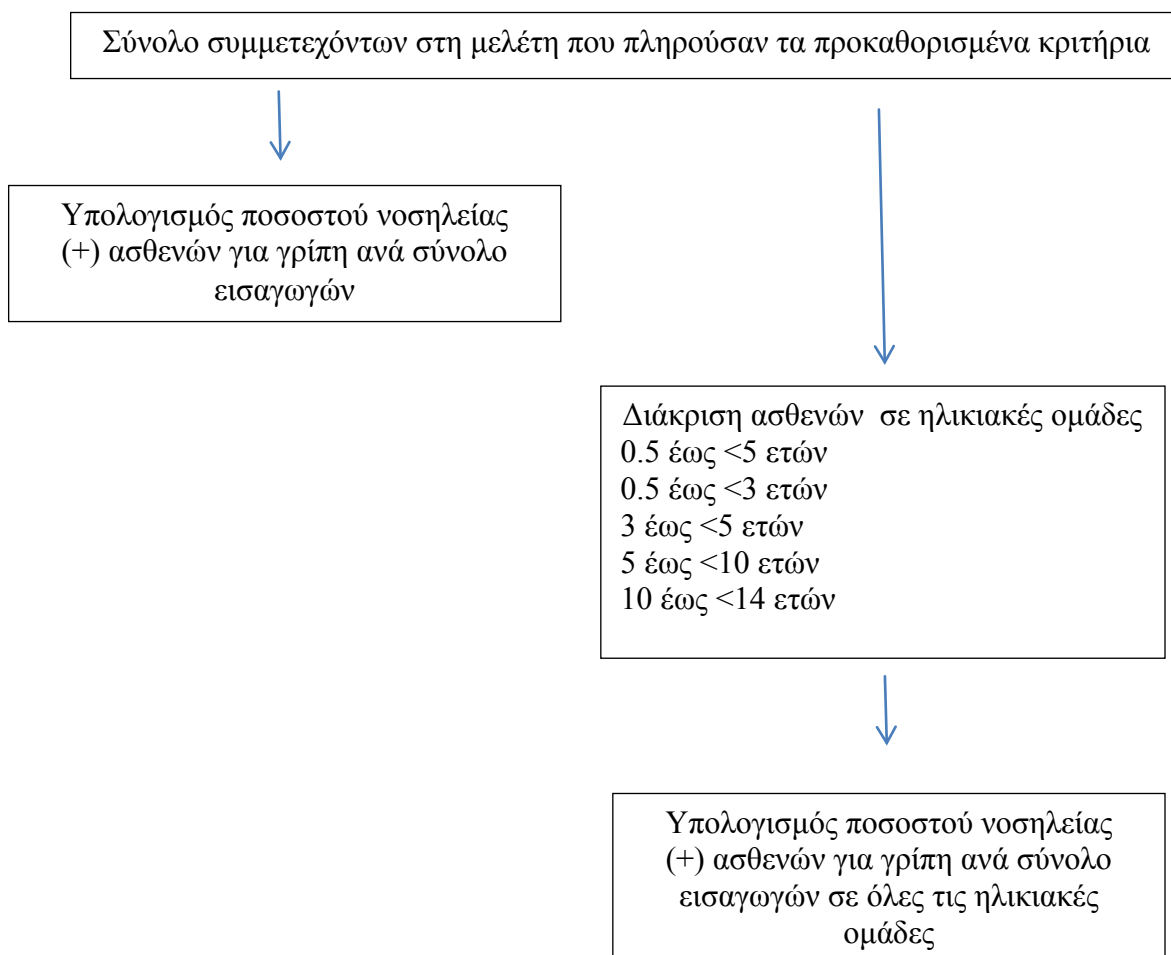
Συνεπώς, η γρίπη σχετίζεται με υψηλά επίπεδα νοσηλείας στους παιδιατρικούς πληθυσμούς, γεγονός που μπορεί να περιοριστεί σημαντικά με το συστηματικό, καθολικό εμβολιασμό των μικρών παιδιών κατά της λοίμωξης αυτής.

Abstract

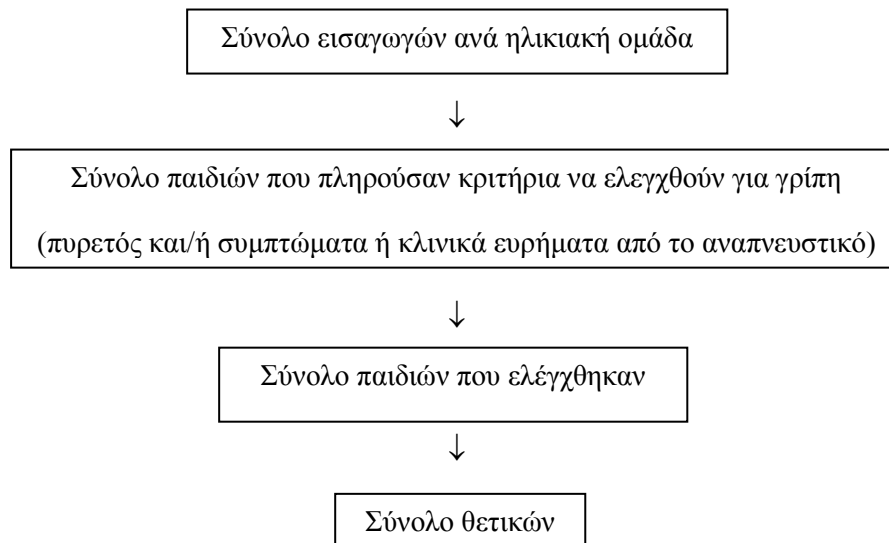
A prospective epidemiologic surveillance of hospitalizations associated with influenza was conducted in order to calculate population-based hospitalization rates. Eligible children were 6 months to 14 years of age and were admitted to one of the two large children's hospitals in the Athens area during two influenza seasons. Nasopharyngeal aspirates were tested for influenza by a polymerase reaction assay. Influenza accounted for 9.9–11.8% of all admissions during the influenza season and the overall annual rate of hospitalizations was 13.6–16.8 cases per 10,000 children being highest for children under 5 years of age (26–31.2/10,000 children). Febrile seizures and acute otitis media were the two most common complications associated with influenza and antibiotics were administered to 61% of flu positive patients. Influenza is associated with high hospitalization rates among young children and these may be substantially reduced with the introduction of routine immunization.

Σχήματα

Σχήμα 1.



Σχήμα 2. Υπολογισμός αριθμού εισαγωγών για γρίπη ανά 10.000 παιδικού πληθυσμού.



Από την αναλογία (θετικοί για γρίπη / σύνολο εισαγωγών) έγινε αναγωγή στο σύνολο εισαγωγών (οι εισαγωγές παιδιών σε όλα τα νοσοκομεία της Αττικής) και με βάση τα πληθυσμιακά δεδομένα ανά ηλικιακή ομάδα (ΕΣΥ) υπολογίστηκε η συχνότητα εισαγωγής για γρίπη ανά 10.000 παιδικού πληθυσμού στις διάφορες ηλικιακές ομάδες.

Πίνακες

Πίνακας1: Γενικά χαρακτηριστικά παιδιών με και χωρίς γρίπη

Χαρακτηριστικά	Γρίπη (-) N=568	Γρίπη (+) n=161	p-value
Αγόρια /κορίτσια	1.123	1.368	0.275
Ηλικία (μέση τιμή σε μήνες \pm σταθερή απόκλιση, SD)	47.68 \pm 41.8	53.39 \pm 43,87	0.139
Υποκείμενο νόσημα			
Χρόνιο νόσημα [†]	28 (4.9%)	8 (5.0%)	0.984
Βρογχικό άσθμα	125 (22.0%)	28 (17.4%)	0.204
Προωρότητα	43 (7.6%)	13 (8.1%)	0.832
Παθητικό κάπνισμα	270 (47.5%)	79 (49%)	0.731
Παιδικός σταθμός	114/396 (28.8%)	42/109 (38.5%)	0.050
Διάρκεια νοσηλείας (μέση τιμή σε μέρες \pm SD)	4.19 \pm 3.4	4.3 \pm 4.6	0.741

[†]Χρόνιο νόσημα: κυστική ίνωση (1), συγγενής καρδιοπάθεια (8), θαλασσαιμία (2), βρογχοπνευμονική δυσπλασία (3), σπασμοί (17), άλλο (5)

Πίνακας 2: Κλινικά σημεία, συμπτώματα, και παρακολούθηση ασθενών με και χωρίς γρίπη

	Γρίπη (-) (n=568) n (%)	Γρίπη (+) (n=161) n (%)	p-value
Διάρκεια συμπτωμάτων (μέση τιμή σε ώρες \pm SD)	70.53 \pm 4.2	57.51 \pm 5.6	0.116
Πυρετός	475 (83.6)	146 (90.7)	0.026
T max (μέση τιμή σε $^{\circ}$ C \pm SD)	38.2 \pm 0.2	38.4 \pm 0.4	0.658
Ρινίτιδα	339 (59.7)	106 (65.8)	0.157
Βήχας	365 (64.3)	105 (65.2)	0.823
Πονόλαιμος[†]	22/263 (8.4)	12/84 (14.3)	0.110
Βράγχος φωνής[†]	15/263 (5.7)	13/84 (15.5)	0.004
Κεφαλαλγία[†]	27/263 (10.3)	14/84 (16.7)	0.114
Αρθραλγία[†]	8/263 (3.0)	7/84 (8.3)	0.038
Μυαλγία[†]	16/263 (6.1)	7/84 (8.3)	0.078

[†] Διερευνώνται σε παιδιά > 3 ετών

Πίνακας3: Παρατηρούμενες επιπλοκές σε παιδιά με και χωρίς γρίπη

	Συνολικά (n=729) n (%)	Γρίπη (n=568) n (%)	(-) Γρίπη (n=161) n (%)	(+) p-value
Οξεία Μέση Ωτίτιδα	111 (15.2)	77 (13.6)	34 (21.1)	0.018
Παραρινοκολπίτιδα	13 (1.8)	9 (1.6)	4 (2.5)	0.446
Λαρυγγίτιδα	34 (4.7)	27 (4.8)	7 (4.3)	0.838
Βρογχολίτιδα	58 (8.0)	48 (8.4)	10 (6.2)	0.361
Βρογχικό άσθμα	97 (13.3)	83 (14.6)	14 (8.7)	0.050
Πνευμονία	125 (17.1)	109 (19.2)	16 (9.9)	0.006
Μυοσίτιδα	6 (0.8)	3 (0.5)	3 (1.9)	0.098
Εγκεφαλίτιδα	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.6)	0.343
Βακτηριαμία	16/396 [†] (4.0)	12/309 [†] (3.9)	4/87 [†] (4.6)	0.765
Πυρετικοί σπασμοί	122 (16.7)	91 (16.0)	31 (19.2)	0.332

[†] Αφορά τον αριθμό των ασθενών στους οποίους υπάρχουν αποτελέσματα από καλλιέργειες αίματος

Πίνακας4: Εισαγωγές και προσβεβλημένοι ασθενείς από τη γρίπη κατά τη διάρκεια των δυο περιόδων της μελέτης

Ηλικία παιδιών (έτη)	Εισαγωγές υπό επιτήρηση n (%)	Κριτήρια εισαγωγής n (%)	Εξετάστηκαν για γρίπη N (%)*	Γρίπη (+) n (%)	Γρίπη (+) εισαγωγές (%)	Γρίπη (+) σε παιδιά που διαμένουν στην Αθήνα n (%)	Γρίπη (+) εισαγωγών σε κατοίκους Αθηνών (%)
1^η περίοδος γρίπης (2002-2003)							
Συνολικά	764 (100.0)	334 (100.0)	293 (87.7)	79 (27.0)	11.8	70 (23.9)	10.4
0.5 to <5	466 (60.9)	216 (64.7)	193 (89.4)	52 (26.9)	12.4	46 (23.8)	11.0
0.5 to <3	343 (44.9)	169 (50.6)	152 (89.9)	36 (23.7)	11.7	32 (21.0)	10.4
3 to <5	123 (16.1)	47 (14.1)	41 (87.2)	16 (39.0)	14.9	14 (34.1)	13.0
5 to <10	164 (21.4)	83 (24.8)	71 (85.5)	19 (26.8)	13.5	16 (22.5)	11.5
10 to<14	134 (17.5)	35 (10.5)	29 (82.8)	8 (27.6)	7.2	8 (27.6)	7.2
2^η περίοδος γρίπης (2004-2005)							
Συνολικά	978 (100.0)	517 (100.0)	436 (84.3)	82 (18.8)	9.9	72 (16.5)	8.7
0.5 to <5	602 (61.5)	355 (68.6)	305 (85.9)	56 (18.3)	10.8	49 (16.1)	9.5
0.5 to <3	447 (45.7)	276(53.4)	238 (86.2)	43 (18.1)	11.2	38 (16.0)	9.9
3 to <5	155 (15.8)	79 (15.3)	67 (28.6)	13 (19.4)	9.9	11 (16.4)	8.4
5 to <10	207 (21.2)	117 (22.6)	98 (83.8)	16 (16.3)	9.2	13 (13.3)	7.5
10 to<14	169 (17.3)	45 (8.7)	33 (73.3)	10 (30.3)	8.1	10 (30.3)	8.1

*Ποσοστά υπολογισμένα με βάση παιδιά που ικανοποιούν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη

Πίνακας 5. Ποσοστό νοσηλείας παιδιών και εφήβων, υπολογισμένο με βάση τον πληθυσμό, ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα, κατά τη διάρκεια των δυο περιόδων της μελέτης.

Ηλικία παιδιών (έτη)	Συνολικός αριθμός εισαγωγών ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα στην περιοχή της μελέτης n (%)	Αναμενόμενος αριθμός εισαγωγών λόγω γρίπης n	Πληθυσμός απογραφής n	Αναμενόμενος αριθμός εισαγωγών ανά 10,000 παιδιά
1^η περίοδος γρίπης (2002-2003)				
Συνολικά	7938 (100.0)	825.6	491,800	16.8
0.5 to <5	4459 (56.1)	490.5	157488	31.2
0.5 to <3	2749 (34.6)	285.1	88,313	32.3
3 to <5	1710 (21.5)	223.2	69,175	32.3
5 to <10	2109 (26.6)	242.5	181,730	13.3
10 to<14	1370 (17.3)	98.6	152,582	6.5
2^η περίοδος γρίπης (2004-2005)				
Συνολικά	7675 (100.0)	670.0	491,800	13.6
0.5 to <5	4316 (56.2)	408.9	157,488	26.0
0.5 to <3	2666 (34.7)	262.9	88,313	29.8
3 to <5	1650 (21.5)	138.1	69,175	20.0
5 to <10	2030 (26.4)	152.2	181,730	8.4
10 to<14	1329 (17.3)	107.2	152,582	7.0

Πίνακας 6. Αποτελέσματα ασθενών που ελέχθηκαν με QuickVue Influenza Test και PCR

	N	Γρίπη ¹ N (%)	Συχνότητα γρίπης (%)	Εναισθησία ² (%)	Ειδικότητα ² (%)	PPV ² (%)	NPV ² (%)
Όλα τα παιδιά της μελέτης	21741		19	67.5	96	79	93
Παιδιά 6-12 mos	43	5	11.6	80	95	67	97
Παιδιά > 12 mos	17335		20.2	66	96	82	92
Διάρκεια συμπτ<2 μέρες	57	12	21.1	76	100	100	94
Διάρκεια συμπτ≥2 μέρες	14626		17.8	65	94	71	93
Φάση της επιδημίας	29	7	24.1	57	91	67	87
Αρχική Peak	88	25	28.4	76	95	86	91
Τελική	1008		8	50	98	66	96

¹ Διάγνωση έγινε με RT-PCR

² Εναισθησία, ειδικότητα, PPV, NPV, με το QuickVue Influenza Test

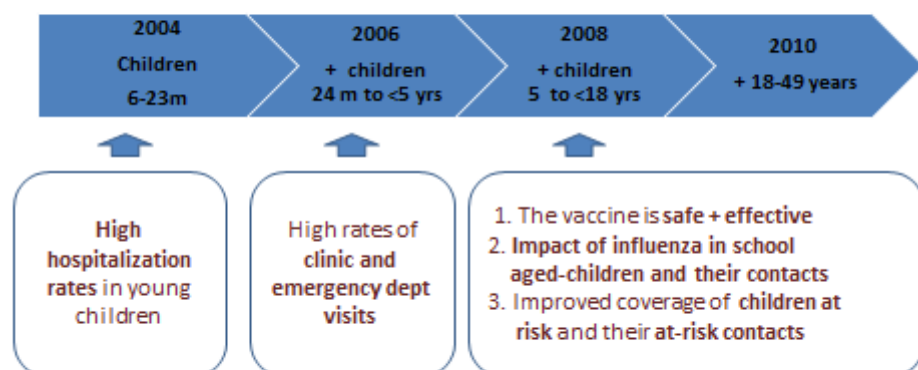
Πίνακας 7

Ευρωπαϊκές μελέτες στις οποίες μελετήθηκαν οι εισαγωγές παιδιών στο νοσοκομείο λόγω γρίπης

Χώρα, έτος, περιοδικό	Έτη	Ηλικιακή ομάδα	Συχνότητα νοσηλείας /10,000 πληθυσμού
France Ploin D, <i>PIDJ</i> 2003	2001-2002	< 1 έτος	23,7
Kiel, Germany Weigl JA <i>Epidemiol Infect</i> 2002	1996-2001	≤5 έτη >5-16	12,3 2,2
Spain Montes M <i>Vaccine</i> 2005	2001-2004	<6 μηνών 6 -23μην 24-59μην	Up to 73 2-9 1-8
Turku, Finland Silvennoinen H <i>Pediatr Infect Dis</i> 2011	1988-2004	<6 μην <1 έτους <16 ετών	27,6 22,5 3,6
Athens, Greece Sakkou Z <i>Vaccine</i> 2011	2002-2003 2004- 2005	6-23 mos 6mos to <5 years	27-29 26-31

Πίνακας 8

Expansion of ACIP recommendation for immunization of healthy children in the U.S.A.



MMWR 2004 53 (RR6)

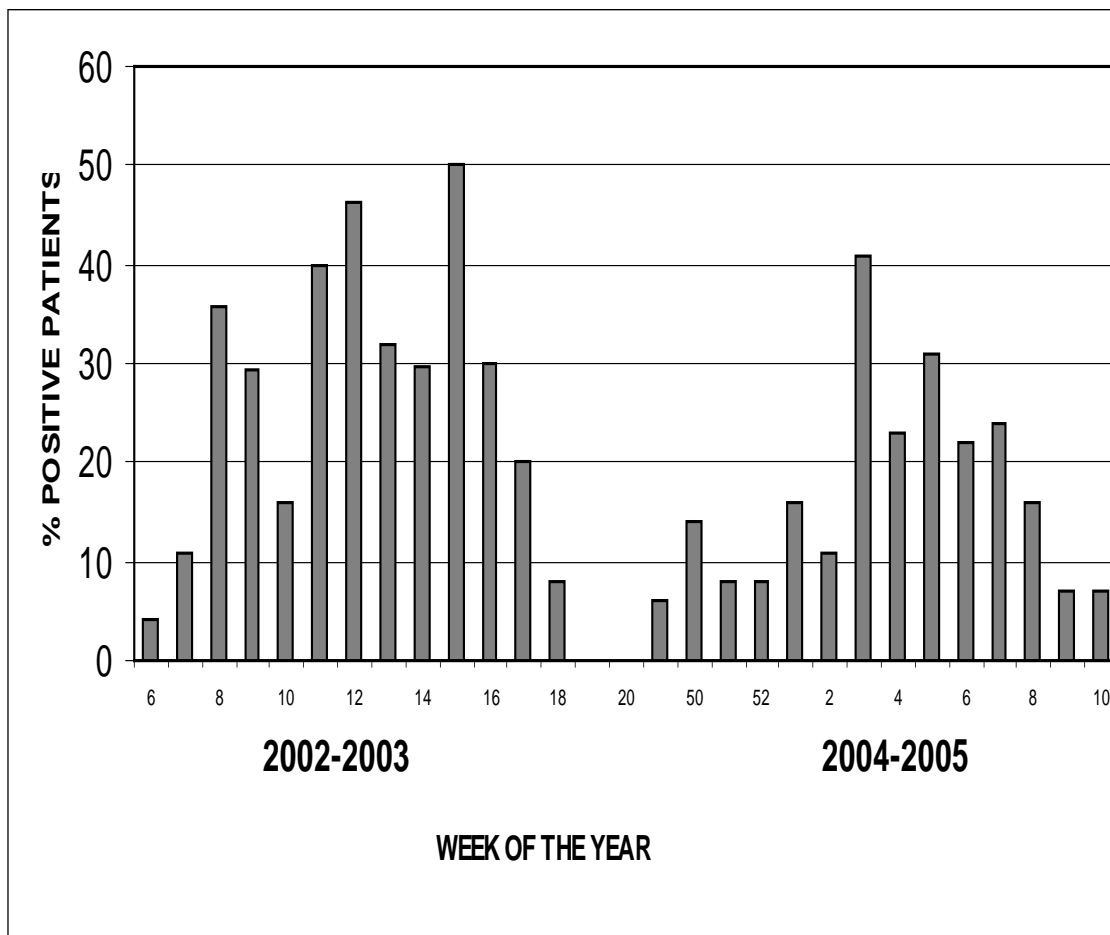
MMWR 2006 55 (RR10)

MMWR 2008 57(RR7)

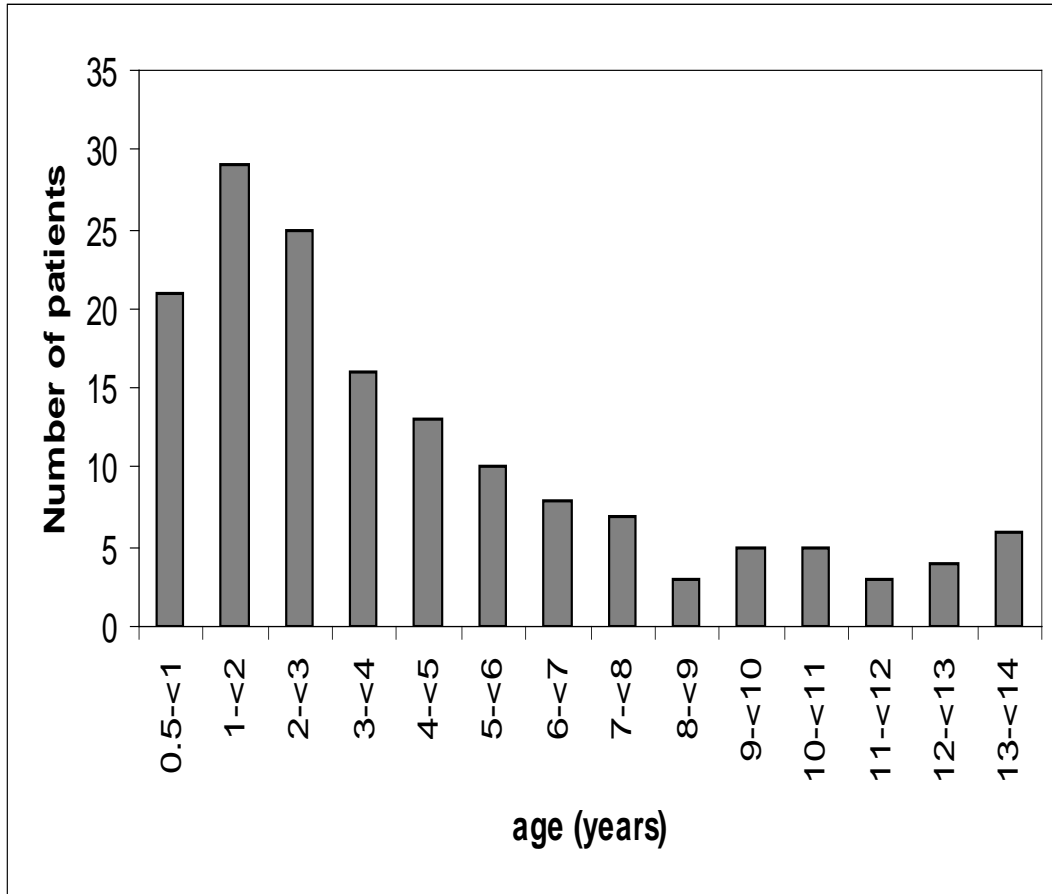


Γραφήματα

Γράφημα 1: Εβδομαδιαία κατανομή περιστατικών γρίπης κατά τη διάρκεια των ετών της μελέτης



Γράφημα 2: Ηλικιακή κατανομή των θετικών για γρίπη ασθενών



Βιβλιογραφία

1. Eccles, R (2005). "Understanding the symptoms of the common cold and influenza". *Lancet Infect Dis* 5 (11): 718–25
2. Monto AS, Kioumehr F. The Tecumseh study of respiratory illness. IX. Occurrence of influenza in the community, 1966–1971. *Am J Epidemiol* 1975;102:553–63.
3. Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974–76. *N Engl J Med* 1978;298:587–92.
4. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000;283:499–505.
5. Barker WH. Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970–78. *Am J Public Health* 1986;76:761–5.
6. Barker WH, Mullooly JP. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 1980;112:798–811.
7. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179–86.
8. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333–40.
9. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354:1277–82.
10. Clements ML, Betts RF, Tierney EL, Murphy BR. Serum and nasal wash antibodies associated with resistance to experimental challenge with influenza A wild-type virus. *J Clin Microbiol* 1986;24:157–60.
11. Couch RB, Kasel JA. Immunity to influenza in man. *Annu Rev Microbiol* 1983;37:529–49.
12. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:257–65.
13. Bell DM, World Health Organization Writing Group. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. *Emerg Infect Dis* 2006;12:81–7.
14. Moser MR, Bender TR, Margolis HS, et al. An outbreak of influenza aboard a commercial airliner. *Am J Epidemiol* 1979;110:1–6.
15. Klontz KC, Hynes NA, Gunn RA, et al. An outbreak of influenza A/Taiwan 1/86 (H1N1) infections at a naval base and its association with airplane travel. *Am J Epidemiol* 1989;129:341–8.
16. Hall CB. The spread of influenza and other respiratory viruses: complexities and conjectures. *Clin Infect Dis*. 2007;45:353–9.
17. Tellier R. Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1657–62.
18. Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ, et al. Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1071–6.
19. Treanor JJ. Influenza virus. In: Mandell GL, Dolin R and Bennett JE, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005:1823–49.
20. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:775–85.
21. Hayden FG, Fritz R, Lobo MC, et al. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense. *J Clin Invest* 1998;101:643–9.

22. Hall CB, Douglas RG Jr. Nosocomial influenza infection as a cause of intercurrent fevers in infants. *Pediatrics*. 1975;55:673--7.
23. Frank AL, Taber LH, Wells CR, et al. Patterns of shedding of myxoviruses and paramyxoviruses in children. *J Infect Dis* 1981; 144:433--41.
24. Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, et al. Prolonged shedding of amantadine-resistant influenza A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. *J Infect Dis* 1995;172:1352--5.
25. Englund JA, Champlin RE, Wyde PR, et al. Common emergence of amantadine- and rimantadine-resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults. *Clin Infect Dis* 1998;26: 1418--24.
26. Boivin G, Goyette N, Bernatchez H. Prolonged excretion of amantadine-resistant influenza a virus quasi species after cessation of antiviral therapy in an immunocompromised patient. *Clin Infect Dis* 2002; 34:E23--5.
27. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992;7:26--37.
28. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003;36:299--305.
29. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002;185:147--52.
30. Douglas R Jr. Influenza in man. In: Kilbourne ED, ed. *Influenza viruses and influenza*. New York, NY: Academic Press, Inc.; 1975: 395--418.
31. Schrag SJ, Shay DK, Gershman K, et al. Multistate surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations in children, 2003--2004. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:395--400.
32. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, et al. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004;113:1758--64.
33. Dagan R, Hall CB. Influenza A virus infection imitating bacterial sepsis in early infancy. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:218--21.
34. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006;355: 31--40.
35. Chiu SS, Tse CY, Lau YL, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics* 2001;108:E63.
36. McCullers JA, Facchini S, Chesney PJ, Webster RG. Influenza B virus encephalitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:898--900.
37. Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002;35:512--7.
38. Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field. Further observations. *Epidemiol Rev* 1988;10:212--41.
39. Ohmit SE, Monto AS. Symptomatic predictors of influenza virus positivity in children during the influenza season. *Clin Infect Dis* 2006;43:564--8.
40. Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, Knotlnerus JA. The predictive value of influenza symptomatology in elderly people. *Fam Pract* 1998; 15: 16--22.
41. Walsh EE, Cox C, Falsey AR. Clinical features of influenza A virus infection in older hospitalized persons. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1498--503.
42. v d Hoeven AM, Scholing M, Wever PC, et al. Lack of discriminating signs and symptoms in clinical

diagnosis of influenza of patients admitted to the hospital. *Infection*. 2007;35:65-8.

43. Babcock HM, Merz LR, Fraser VJ. Is influenza an influenza-like illness? Clinical presentation of influenza in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:266--70.
44. Neuzil KM, O'Connor TZ, Gorse GJ, et al. Recognizing influenza in older patients with chronic obstructive pulmonary disease who have received influenza vaccine. *Clin Infect Dis* 2003;36:169--74.
45. Cooney MK, Fox JP, Hall CE. The Seattle Virus Watch. VI. Observations of infections with and illness due to parainfluenza, mumps and respiratory syncytial viruses and *Mycoplasma pneumoniae*. *Am J Epidemiol* 1975;101:532--51.
46. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140:543--6.
47. Glezen WP. Morbidity associated with the major respiratory viruses. *Pediatr Ann* 1990;19:535--6, 538, 540.
48. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, et al. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997;87:1944--50.
49. Mullooly JP, Bridges CB, Thompson WW, et al. Influenza- and RSV-associated hospitalizations among adults. *Vaccine* 2007;25:846--55.
50. O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics* 2004;113:585--93.
51. Keren R, Zaoutis TE, Bridges CB, et al. Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. *JAMA* 2005;294:2188--94.
52. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000;137:856--64.
53. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225--31.
54. Bourgeois FT, Valim C, Wei JC, et al. Influenza and other respiratory virus-related emergency department visits among young children. *Pediatrics* 2006;118:e1--8.
55. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000;181:831--7.
56. Glezen WP, Decker M, Perrotta DM. Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978--1981. *Am Rev Respir Dis* 1987;136: 550--5.
57. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232--9.
58. Mullooly JP, Barker WH. Impact of type A influenza on children: a retrospective study. *Am J Public Health* 1982;72:1008--16.
59. Ampofo K, Gesteland PH, Bender J, et al. Epidemiology, complications, and cost of hospitalization in children with laboratory- confirmed influenza infection. *Pediatrics* 2006;118:2409--17.
60. Coffin SE, Zaoutis TE, Rosenquist AB, et al. Incidence, complications, and risk factors for prolonged stay in children hospitalized with community-acquired influenza. *Pediatrics* 2007;119:740--8.
61. Miller EK, Griffin MR, Edwards KM, et al. Influenza burden for children with asthma. *Pediatrics* 2008;121:1--8.
62. Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003--2004. *N Engl J Med* 2005; 353:2559--67.

63. Louie JK, Schechter R, Honarmand S, et al. Severe pediatric influenza in California, 2003--2005: implications for immunization recommendations. *Pediatr* 2006;117:610--8.
64. [CDC.Update: influenza activity---United States and worldwide, 2006--07 season, and composition of the 2007--08 influenza vaccine. MMWR 2007;56:789--94.](#)
65. Creech CB 2nd, Kernodle DS, Alsentzer A, et al. Increasing rates of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ;24:617--21.
66. [CDC. Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza---Louisiana and Georgia, December 2006. MMWR 2007;56:325--39.](#)
67. [CDC. Influenza-testing and antiviral-agent prescribing practices---Connecticut, Minnesota, New Mexico, and New York, 2006--07 influenza season. MMWR 2008;57:61--5.](#)
68. Uyeki 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.
69. Schmid ML, Kudesia G, Wake S, et al. Prospective comparative study of culture specimens and methods in diagnosing influenza in adults. *BMJ* 1998;316:275.
70. Ali T, Scott N, Kallas W, et al. Detection of influenza antigen with rapid antibody-based tests after intranasal influenza vaccination (FluMist). *Clin Infect Dis* 2004;38:760--2.
71. Anonymous. Rapid diagnostic tests for influenza. *Med Lett Drugs Ther* 1999;41:121--2.
72. Storch GA. Rapid diagnostic tests for influenza. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:77--84.
73. Grijalva CG, Poehling KA, Edwards KM, et al. Accuracy and interpretation of rapid influenza tests in children. *Pediatrics*. 2007; 119: e6--11.
74. Rahman M, Vandermause MF, Kieke BA. Performance of Binax NOW Flu A and B and direct fluorescent assay in comparison with a composite of viral culture or reverse transcription polymerase chain reaction for detection of influenza infection during the 2006 to 2007 season. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007 [Epub ahead of print].
75. Ruest A, Michaud S, Deslandes S, Frost EH. Comparison of the Directigen flu A+B test, the QuickVue influenza test, and clinical case definition to viral culture and reverse transcription-PCR for rapid diagnosis of influenza virus infection. *J Clin Microbiol* 2003;41: 3487--93.
76. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007;45:1568--75.
77. Luby SP, Agboatwalla M, Feikin DR, et al. Effect of handwashing on child health: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366: 225--33.
78. Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, et al. Interventions for the interruption or reduction of the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;17:CD006207.
79. Inglesby TV, Nuzzo JB, O'Toole T, Henderson DA. Disease mitigation measures in the control of pandemic influenza. *Bio Secur Bioterror* 2006;4:366--75.
80. Bell DM, World Health Organization Writing Group. Non- pharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. *Emerg Infect Dis* 2006;12:88--94.
81. Nichol KL. Heterogeneity of influenza case definitions and implications for interpreting and comparing study results. *Vaccine* 2006;24:6726--8.
82. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Newzil KM, Weiss NS. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol* 2006;35:337--44.
83. Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, et al. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an

ongoing controversy. *Lancet Infect Dis* 2007;7:658--66.

84. Treanor J, Wright PF. Immune correlates of protection against influenza in the human challenge model. *Dev Biol (Basel)* 2003;115: 97--104.

85. Kilbourne E. *Influenza*. New York, NY: Plenum Medical Book Company; 1987.

86. Oxford JS, Schild GC, Potter CW, Jennings R. The specificity of the anti-haemagglutinin antibody response induced in man by inactivated influenza vaccines and by natural infection. *J Hyg (Lond)* 1979;82:51--61.

87. Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, Edwards KM. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20: 733--40.

88. Potter CW, Oxford JS. Determinants of immunity to influenza infection in man. *Br Med Bull* 1979;35:69--75.

89. Hirota Y, Kaji M, Ide S, et al. Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 1997;15:962--7.

90. La Montagne JR, Noble GR, Quinnan GV, et al. Summary of clinical trials of inactivated influenza vaccine---1978. *Rev Infect Dis* 1983;5:723--36.

91. Gonzalez M, Pirez MC, Ward E, et al. Safety and immunogenicity of a paediatric presentation of an influenza vaccine. *Arch Dis Child* 2000;83:488--91.

92. Wright PF, Cherry JD, Foy HM, et al. Antigenicity and reactogenicity of influenza A/USSR/77 virus vaccine in children---a multicentered evaluation of dosage and safety. *Rev Infect Dis* 1983;5:758--64.

93. Daubeney P, Taylor CJ, McGaw J, et al. Immunogenicity and tolerability of a trivalent influenza subunit vaccine (Influvac) in high-risk children aged 6 months to 4 years. *Br J Clin Pract* 1997;51:87--90.

94. Wright PF, Thompson J, Vaughn WK, et al. Trials of influenza A/New Jersey/76 virus vaccine in normal children: an overview of age-related antigenicity and reactogenicity. *J Infect Dis* 1977;136 (Suppl):S731--41.

95. Negri E, Colombo C, Giordano L, et al. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine* 2005;23:2851--61.

96. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, et al. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: a systematic review. *Lancet* 2005;365:773--80.

97. Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naive 5--8-year-old children. *J Infect Dis* 2006; 194:1032--9.

98. Walter EB, Neuzil KM, Zhu Y, et al. Influenza vaccine immunogenicity in 6- to 23-month-old children: are identical antigens necessary for priming? *Pediatr* 2006;118:e570--8.

99. Englund JA, Walter EB, Gbadebo A, et al. Immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in partially immunized toddlers. *Pediatr* 2006;118:579--85.

100. Englund JA, Walter EB, Fairchok MP, Monto AS, Neuzil KM. A comparison of 2 influenza vaccine schedules in 6- to 23-month-old children. *Pediatr* 2005;115:1039--47.

101. Allison MA, Daley MF, Crane LA, et al. Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003--2004 season. *J Pediatr* 2006;149:755--62.

102. Bell TD, Chai H, Berlow B, Daniels G. Immunization with killed influenza virus in children with chronic asthma. *Chest* 1978;73:140--5.

103. Groothuis JR, Lehr MV, Levin MJ. Safety and immunogenicity of a purified haemagglutinin antigen in very young high-risk children. *Vaccine* 1994;12:139--41.

104. Park CL, Frank AL, Sullivan M, Jindal P, Baxter BD. Influenza vaccination of children during acute

- asthma exacerbation and concurrent prednisone therapy. *Pediatr* 1996;98:196--200.
105. Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S, et al. Effectiveness of the 2003--04 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age with 1 vs. 2 doses. *Pediatrics* 2005;116:153--9.
 106. Shuler CM, Iwamoto M, Bridges CB. Vaccine effectiveness against medically attended, laboratory-confirmed influenza among children aged 6 to 59 months, 2003--2004. *Pediatr* 2007;119:587--95.
 107. Clover RD, Crawford S, Glezen WP, et al. Comparison of heterotypic protection against influenza A/Taiwan/86 (H1N1) by attenuated and inactivated vaccines to A/Chile/83-like viruses. *J Infect Dis* 1991;163:300--4.
 108. 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--16.
 109. Sugaya N, Nerome K, Ishida M, et al. Efficacy of inactivated vaccine in preventing antigenically drifted influenza type A and well-matched type B. *JAMA* 1994;272:1122--6.
 110. Kramarz P, Destefano F, Gargiullo PM, et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001; 138:306--10.
 111. Bueving HJ, Bernsen RM, De Jongste JC, et al. Influenza vaccination in children with asthma, randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:488--93.
 112. Zangwill KM, Belshe RB. Safety and efficacy of trivalent inactivated influenza vaccine in young children: a summary of the new era of routine vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:189--97.
 113. Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1113--7.
 114. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, et al. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991;145:445--8.
 115. Keitel WA, Cate TR, Couch RB, Huggin LL, Hess KR. Efficacy of repeated annual immunization with inactivated influenza virus vaccines over a five year period. *Vaccine* 1997;15:1114--1122.
 116. Chadwick EG, Chang G, Decker MD, et al. Serologic response to standard inactivated influenza vaccine in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:206--11.
 117. Huang KL, Ruben FL, Rinaldo CR Jr, et al. Antibody responses after influenza and pneumococcal immunization in HIV-infected homosexual men. *JAMA* 1987;257:2047--50.
 118. Staprans SI, Hamilton BL, Follansbee SE, et al. Activation of virus replication after vaccination of HIV-1--infected individuals. *J Exp Med* 1995;182:1727--37.
 119. Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, et al. Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3--year study. *Vaccine* 2000;18:3040--9.
 120. Miotti PG, Nelson KE, Dallabetta GA, et al. The influence of HIV infection on antibody responses to a two-dose regimen of influenza vaccine. *JAMA* 1989;262:779--83.
 121. Fine AD, Bridges CB, De Guzman AM, et al. Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York City. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1784--91.
 122. Scharpé J, Evenepoel P, Maes B, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:332--7.
 123. Fraund S, Wagner D, Pethig K, et al. Influenza vaccination in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:220--5.
 124. Edvardsson VA, Flynn JT, Kaiser BA, et al. Effective immunization against influenza in pediatric renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1996;10:556--60.

125. Lawal A, Basler C, Branch A, et al. Influenza vaccination in orthotopic liver transplant recipients: absence of post administration ALT elevation. *Am J Transplant* 2004;4:1805--9.
126. Madan RP, Fernandez-Sesma A, Moran TM, et al. A prospective, comparative study of the immune response to inactivated influenza vaccine in pediatric liver transplant recipients and their healthy siblings. *Clin Infect Dis* 2008; 46:712--8.
127. Duchini A Hendry RM, Nyberg LM, et al. Immune response to influenza vaccine in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7:311--3.
128. Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis* 1979;140:141--6.
129. Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192: 1098--106.
130. Englund JA, Mbawuikie IN, Hammill H, et al. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis* 1993;168:647--56.
131. Puck JM, Gelzen WP, Frank AL, Six HR. Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody. *J Infect Dis* 1980;142:844--9.
132. Reuman PD, Ayoub EM, Small PA. Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother-infant pairs. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:398--403.
133. Black SB, Shinefield HR, France EK, et al. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. *Am J Perinatol* 2004;21:333--9.
134. France EK, Smith-Ray R, McClure D, et al. Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1277--83.
135. Poland GA, Borrud A, Jacobson RM, et al. Determination of deltoid fat pad thickness. Implications for needle length in adult immunization. *JAMA* 1997;277:1709--11.
136. France EK, Jackson L, Vaccine Safety Datalink Team. Safety of the trivalent inactivated influenza vaccine among children: a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:1031--6.
137. Hambidge SJ, Glanz JM, France EK. Safety of inactivated influenza vaccine in children 6 to 23 months old. *JAMA* 2006;296:1990--7.
138. Scheifele DW, Bjornson G, Johnston J. Evaluation of adverse events after influenza vaccination in hospital personnel. *CMAJ* 1990; 142:127--30.
139. Barry DW, Mayner RE, Hochstein HD, et al. Comparative trial of influenza vaccines. II. Adverse reactions in children and adults. *Am J Epidemiol* 1976;104:47--59.
140. McMahon AW, Iskander JK, Haber P, et al. Inactivated influenza vaccine (IIV) in children <2 years of age: examination of selected adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) after thimerosal-free or thimerosal-containing vaccine. *Vaccine* 2008;26:427--9.
141. Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, et al. Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *Int J Epidemiol* 1973;2:229--35.
142. Pool V, Iskander J. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1200.
143. Deinard AS, Ogburn P Jr. A/NJ/8/76 influenza vaccination program: effects on maternal health and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:240--5.
144. Mak TK, Mangtani P, Leese J, et al. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected

national policies. *Lancet Infect Dis* 2008;8:44--52.

145. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001;345:1529--36.

146. Groothuis JR, Levin MJ, Rabalais GP, et al. Immunization of high-risk infants younger than 18 months of age with split-product influenza vaccine. *Pediatrics* 1991;87:823--8.

147. Ho DD. HIV-1 viraemia and influenza. *Lancet* 1992;339:1549.

148. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. Human immunodeficiency virus-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood* 1995; 86:1082--9.

149. Glesby MJ, Hoover DR, Farzadegan H, et al. The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type 1 load: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1996;174:1332--6.

150. Fowke KR, D'Amico R, Chernoff DN, et al. Immunologic and virologic evaluation after influenza vaccination of HIV-1--infected patients. *AIDS* 1997;11:1013--21.

151. Fuller JD, Craven DE, Steger KA, et al. Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response. *Clin Infect Dis* 1999;28:541--7.

152. Amendola A, Boschini A, Colzani D, et al. Influenza vaccination of HIV-1--positive and HIV-1--negative former intravenous drug users. *J Med Virol* 2001;65:644--8.

153. Sullivan PS, Hanson DL, Dworkin MS, et al. Effect of influenza vaccination on disease progression among HIV-infected persons. *AIDS* 2000;14:2781--5.

154. Gunthard HF, Wong JK, Spina CA, et al. Effect of influenza vaccination on viral replication and immune response in persons infected with human immunodeficiency virus receiving potent antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2000;181:522--31.

155. Couch RB. Influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1999;28:548--51

156. Bierman CW, Shapiro GG, Pierson WE, et al. Safety of influenza vaccination in allergic children. *J Infect Dis* 1977;136(Suppl):S652--5.

157. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003;112:815--20.

158. James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998;133:624--8.

159. Murphy KR, Strunk RC. Safe administration of influenza vaccine in asthmatic children hypersensitive to egg proteins. *J Pediatr* 1985; 106: 931--3.

160. Zeiger RS. Current issues with influenza vaccination in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:834--40.

161. Aberer W. Vaccination despite thimerosal sensitivity. *Contact Dermatitis* 1991;24:6--10.

162. Kirkland LR. Ocular sensitivity to thimerosal: a problem with hepatitis B vaccine? *South Med J* 1990;83:497--9.

163. Ropper AH. The Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326:1130--6.

164. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meche FG, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998;51:1110--5.

165. Guarino M, Casmiro M, D'Alessandro R. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barre syndrome: a

- case-control study. Emilia-Romagna Study Group on Clinical and Epidemiological Problems in Neurology. *Neuroepidemiology* 1998;17:296--302.
166. Sheikh KA, Nachamkin I, Ho TW, et al. Campylobacter jejuni lipopolysaccharides in Guillain-Barre syndrome: molecular mimicry and host susceptibility. *Neurology* 1998;51:371--8.
167. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barre syndrome and the 1992--1993 and 1993--1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998;339:1797--802.
168. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, et al. Guillain-Barre syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004;292:2478--81.
169. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976--1977. *Am J Epidemiol* 1979;110:105--23.
170. Flewett TH, Houlst JG. Influenzal encephalopathy and postinfluenzal encephalitis. *Lancet* 1958;2:11--5.
171. Horner FA. Neurologic disorders after Asian influenza. *N Engl J Med* 1958;258:983--5.
172. Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, et al. Guillain-Barré syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS ONE*. 2007;2:e344.
173. Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, et al. No association between immunization and Guillain-Barré syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. *Arch Intern Med* 2006;166:1301--4.
174. [CDC. Recommendations regarding the use of vaccines that contain thimerosal as a preservative. MMWR 1999;48:996--8.](#)
175. CDC. Summary of the joint statement on thimerosal in vaccines. *MMWR* 2000;49:622--31.
176. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2003;112:1039--104.
177. McCormick M, Bayer R, Berg A, et al. Report of the Institute of Medicine. Immunization safety review: vaccines and autism. Washington, DC: National Academy Press; 2004.
178. Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J, et al. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *Lancet* 2002;360:1737--41.
179. Stratton K, Gable A, McCormick MC, eds. Report of the Institute of Medicine. Immunization safety review: thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
180. Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, et al. Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics* 2008;121:e208--14.
181. Schechter R, Grether JK. Continuing increases in autism reported to California's developmental services system: mercury in retrograde. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:19--24.
182. Thompson WW, Price C, Goodson B, et al. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *N Engl J Med* 2007;357:1281--92.
183. [CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\) and the American Academy of Family Physicians \(AAFP\). MMWR 2006;55\(No. RR-15\).](#)
184. FluMist [package insert]. Gaithersburg, MD: Medimmune Vaccines, Inc; 2007.
185. Vesikari T, Karvonen T, Edelman K, et al. A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:590--5.

186. Talbot TR, Crocker DD, Peters J. Duration of mucosal shedding after trivalent intranasal live attenuated influenza vaccination in adults. *Infect Control Hosp epidemiol* 2005;26:494--500.
187. Ali T, Scott N, Kallas W, et al. Detection of influenza antigen with rapid antibody-based tests after intranasal influenza vaccination (FluMist). *Clin Infect Dis* 2004;38:760--2.
188. King JC Jr, Treanor J, Fast PE, et al. Comparison of the safety, vaccine virus shedding, and immunogenicity of influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live cold-adapted, administered to human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2000;181:725--8.
189. King JC Jr, Fast PE, Zangwill KM, et al. Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus- infected and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20: 1124--31.
190. Cha TA, Kao K, Zhao J, et al. Genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine in an efficacy clinical trial. *J Clin Microbiol* 2000;38:839--45.
191. Buonaguro DA, O'Neill RE, Shutyak L, et al. Genetic and phenotypic stability of cold-adapted influenza viruses in a trivalent vaccine administered to children in a day care setting. *Virology* 2006;347: 296--306.
192. King JC Jr, Lagos R, Bernstein DI, et al. Safety and immunogenicity of low and high doses of trivalent live cold-adapted influenza vaccine administered intranasally as drops or spray to healthy children. *J Infect Dis* 1998;177:1394--7.
193. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et al. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *J Infect Dis* 2000;181: 1133--7.
194. Boyce TG, Gruber WC, Coleman-Dockery SD, et al. Mucosal immune response to trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine in children. *Vaccine* 1999;18:82--8.
195. Zangwill KM, Droge J, Mendelman P, et al. Prospective, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety and immunogenicity of three lots of intranasal trivalent influenza vaccine among young children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:740--6.
196. Bernstein DI, Yan L, Treanor J, et al. Effect of yearly vaccinations with live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza vaccines on antibody responses in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:28--34.
197. Nolan T, Lee MS, Cordova JM, et al. Safety and immunogenicity of a live-attenuated influenza vaccine blended and filled at two manufacturing facilities. *Vaccine* 2003;21:1224--31.
198. Lee MS, Mahmood K, Adhikary L, et al. Measuring antibody responses to a live attenuated influenza virus in children *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:852--6.
199. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998;338:1405--12.
200. 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--75.
201. Belshe RB, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19 (5Suppl):S66--71.
202. Vesikari T, Fleming DM, Aristequi JF, et al. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics* 2006;118:2298--312.
203. Tam JS, Capeding MR, Lum LC, et al. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatr Infect Dis J*

2007;26:619--28.

204. Gaglani MJ, Piedra PA, Herschler GB, et al. Direct and total effectiveness of the intranasal, live-attenuated, trivalent cold adapted influenza virus vaccine against the 2000--2001 influenza A(H1N1) and B epidemic in healthy children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:65--73.
205. Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:137--44.
206. Redding G, Walker RE, Hessel C, et al. Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:44--8.
207. Piedra PA, Yan L, Kotloff K, et al. Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preschool-aged children. *Pediatrics* 2002; 110: 662--72.
208. Bergen R, Black S, Shinefield H, et al. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:138--44.
209. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007;356:729--31.
210. Piedra PA, Gaglani MJ, Riggs M, et al. Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community-based, nonrandomized, open-label trial. *Pediatrics* 2005;111:397--407.
211. Jackson LA, Holmes SJ, Mendelman PM, et al. Safety of a trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine, FluMist, administered in addition to parenteral trivalent inactivated influenza vaccine to seniors with chronic medical conditions. *Vaccine* 1999;17:1905--9.
212. Izurieta HS, Haber P, Wise RP, et al. Adverse events reported following live, cold-adapted, intranasal influenza vaccine. *JAMA* 2005; 294:2720--5.
213. Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, et al. Evaluation of trivalent, live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. *Vaccine* 1999;18:899--906.
214. Cates CJ, Jefferson T, Rowe B. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD000364.
215. Fleming DM, Crovari P, Wahn U, et al. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:860--9.
216. 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--9.
217. 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--82.
218. 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 households. *Vaccine* 2003;21:3162--8.
219. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et al. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine* 2005; 23:1540--8.
220. King JC Jr, Stoddard JJ, Gaglani MJ, et al. Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med* 2006;355:2586--7.

221. 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.
222. Ghendon YZ, Kaira AN, Elshina GA. The effect of mass influenza immunization in children on the morbidity of the unvaccinated elderly. *Epidemiol Infect* 2006;134:71--8
223. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et al. Trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine administered during the 2003-2004 influenza type A (H3N2) outbreak provided immediate, direct, and indirect protection in children. *Pediatrics* 2007;120:e553--64.
224. Loeb M, Russell ML, Moss L, Fonseca K, Fox J, Earn DJ, Aoki F, Horsman G, Van Caesele P, Chokani K, Vooght M, Babiuk L, Webby R, Walter SD. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA*. 2010 Mar 10;303(10):943-50.
225. Glezen WP, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Piedra PA. Direct and indirect effectiveness of influenza vaccination delivered to children at school preceding an epidemic caused by 3 new influenza virus variants. *J Infect Dis*. 2010 Dec1;202(11):1626-33. Epub 2010 Oct 28.
226. 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 Mar 22;344(12):889-96.
227. Ohmit SE, Victor JC, Rothhoff JR, et al. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med* 2006;355:2513--22.
228. Herrera GA, Iwane MK, Cortese M, et al. Influenza vaccine effectiveness among 50--64-year-old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza virus strains: Colorado, United States, 2003--2004. *Vaccine* 2007;25:154--60.
229. Nordin J, Mullooly J, Poblete S, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plans. *J Infect Dis* 2001;184:665--70.
230. [CDC Interim within-season estimate of effectiveness of trivalent influenza vaccine--Marshfield, Wisconsin, 2007--08 influenza season. MMWR 2008;57:393--8.](#)
231. Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, Karvonen A, Kieninger-Baum D, Schmitt HJ, Baehner F, Borkowski A, Tsai TF, Clemens R. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. *N Engl J Med*. 2011 Oct 13;365(15):1406-16
232. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007;25:5086--96.
233. Keren R, Zaoutis TE, Saddlemire S, et al. Direct medical costs of influenza-related hospitalizations in children. *Pediatr* 2006;118: 1321--7.
234. Meltzer MI, Neuzil KM, Griffin MR, Fukuda K. An economic analysis of annual influenza vaccination of children. *Vaccine*. 2005;23: 1004--14.
235. Prosser LA, Bridges CB, Uyeki TM, et al. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination of children. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1548--58.
236. Cohen GM, Nettleman MD. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. *Pediatrics* 2000;106:973--6.
237. White T, Lavoie S, Nettleman MD. Potential cost savings attributable to influenza vaccination of school-aged children. *Pediatrics* 1999; 103:e73.
238. Luce BR, Zangwill KM, Palmer CS, et al. Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in healthy children. *Pediatrics* 2001;108:e24.

239. Dayan GH, Nguyen VH, Debbag R, et al. Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina. *Vaccine* 2001;19:4204--13.
240. Prosser LA, O'Brien MA, Molinari NA, et al. Non-traditional settings for influenza vaccination of adults: costs and cost effectiveness. *Pharmacoeconomics* 2008;26:163--78.
241. US Department of Health and Human Services. *Healthy people 2010* 2nd ed. With understanding and improving health and objectives for improving health (2 vols.). Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2000.
242. US Department of Health and Human Services. *Healthy people 2000: national health promotion and disease prevention objectives--full report, with commentary*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 1991.
243. [CDC. Improving influenza, pneumococcal polysaccharide, and hepatitis B vaccination coverage among adults aged <65 years at high risk: a report on recommendations of the Task Force on Community Preventive Services. MMWR 2005;54\(No. RR-5\).](#)
244. Ndiaye SM, Hopkins DP, Shefer AM, et al. Interventions to improve influenza, pneumococcal polysaccharide, and hepatitis B vaccination coverage among high-risk adults: a systematic review. *Am J Prev Med* 2005;28:248--79.
245. Bratzler DW, Houck PM, Jiang H, et al. Failure to vaccinate Medicare inpatients: a missed opportunity. *Arch Intern Med* 2002;162: 2349--56.
246. Varani JR, Irigoyen M, Chen S, Chimkin F. Influenza vaccine coverage and missed opportunities among inner-city children aged 6 to 23 months: 2000--2005. *Pediatr* 2007;119:580--6.
247. Fedson DS, Houck P, Bratzler D. Hospital-based influenza and pneumococcal vaccination: Sutton's Law applied to prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:692--9.
248. Brewer NT, Hallman WK. Subjective and objective risk as predictors of influenza vaccination during the vaccine shortage of 2004--2005. *Clin Infect Dis* 2006;43:1379--86.
249. Centers for Medicare and Medicaid Services. *Medicare and Medicaid programs; conditions of participation: immunization standards for hospitals, long-term care facilities, and home health agencies. Final rule with comment period*. *Federal Register* 2002;67: 61808--14.
250. CDC. Early release of selected estimates based on data from the January-September 2007 National Health Interview Survey. Hyattsville, MD:US Department of Health and Human Services. CDC, National Center for Health Statistics;2008. Available at http://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/200803_04.pdf
251. Herbert PL, Frick KD, Kane RL, McBean AM. The causes of racial and ethnic differences in influenza vaccination rates among elderly Medicare beneficiaries. *Health Serv Res* 2005;40:517--37.
252. Winston CA, Wortley PM, Lees KA. Factors associated with vaccination of Medicare beneficiaries in five US communities: Results from the Racial and Ethnic Adult Disparities in Immunization Initiative survey, 2003. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:303--10.
253. Fiscella K, Dresler R, Meldrum S, Holt K. Impact of influenza vaccination disparities on elderly mortality in the United States. *Prevent Med* 1998;45:83--7.
254. [CDC. Influenza vaccination coverage among children with asthma---United States, 2004--05 influenza season. MMWR 2007;56:193--6.](#)
255. Marshall BC, Henshaw C, Evans DA, et al. Influenza vaccination coverage level at a cystic fibrosis center. *Pediatrics* 2002;109:E80--0.
256. [CDC. Childhood influenza vaccination coverage---United States, 2004--05 influenza season. MMWR](#)

[2006;55:1062--5.](#)

257. Jackson LA, Neuzil KM, Baggs J, et al. Compliance with the recommendations for 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in children less than 9 years of age receiving influenza vaccine for the first time: a Vaccine Safety Datalink study. *Pediatr* 2006; 118:2032--7.
258. [CDC. Rapid assessment of influenza vaccination coverage among HMO members---Northern California influenza seasons, 2001--02 through 2004--05. MMWR 2005;54:676--8.](#)
259. [CDC. Influenza vaccination coverage among children aged 6--23 months---United States, 2005--06 influenza season. MMWR 2007;56:959--63.](#)
260. Nowalk MP, Zimmerman RK, Lin CJ, et al. Parental perspectives on influenza immunization of children aged 6 to 23 months. *Am J Prev Med* 2005;29:210--4.
261. Gnanasekaran SK, Finkelstein JA, Hohman K, et al. Parental perspectives on influenza vaccination among children with asthma. *Public Health Rep* 2006;121:181--8.
262. Gaglani M, Riggs M, Kamenicky C, et al. A computerized reminder strategy is effective for annual influenza immunization of children with asthma or reactive airway disease. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:1155--60.
263. Council of State and Territorial Epidemiologists. Council of State and Territorial Epidemiologists interim position statement. Atlanta, GA: Council of State and Territorial Epidemiologists; 2007. Available at <http://www.cste.org/PS/2007ps/ID/07-ID-01.pdf>.
264. Kandun IN, Wibisono H, Sedyaningsih ER, et al. Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005. *N Engl J Med* 2006;355: 2186--94.
265. Oner AF, Bay A, Arslan S, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in eastern Turkey in 2006. *N Engl J Med* 2006;355:2174--7.
266. [Areechokchai D, Jiraphongsa C, Laosiritaworn Y, Hanshaoworakul W, Reilly MO. Investigation of avian influenza \(H5N1\) outbreak in humans---Thailand, 2004. MMWR 2006;55\(Suppl\):S3--6.](#)
267. Dinh PN, Long HT, Tien NTK, et al. Risk factors for human infection with avian influenza A H5N1, Vietnam, 2004. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1841--7.
268. Gilsdorf A, Boxall N, Gasimov V, et al. Ganter B. Two clusters of human infection with influenza A/H5N1 virus in the Republic of Azerbaijan, February--March 2006. *Euro Surveill* 2006;11:122--6.
269. World Health Organization. Update: WHO-confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) infection, 25 November 2003--24 November 2006. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82:41--8.
270. Wang H, Feng Z, Shu Y, et al. Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China. *Lancet*. 2008 Apr 7; [Epub ahead of print]
271. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* 2008;358:261--73.
272. Monto AS. The threat of an avian influenza pandemic. *N Engl J Med* 2005;352:323--5.
273. Maines TR, Chen LM, Matsuoka Y, et al. Lack of transmission of H5N1 avian-human reassortant influenza viruses in a ferret model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:12121--6.
274. Nguyen-Van-Tam, J.S., P. Nair, P. Acheson, et al. Outbreak of low pathogenicity H7N3 avian influenza in UK, including associated case of human conjunctivitis. *Euro Surveill* 2006;11:E060504.
275. Kurtz J, Manvell RJ, Banks J. 1996. Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. *Lancet* 1996;348:901--2.

276. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PL, Lai RW, Orr WK, Shortridge KF. Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999; 354:916--7.
277. [CDC. Update: influenza activity---United States and worldwide, 2003--2004 season, and composition of the 2004--05 influenza vaccine. MMWR 53:547--52.](#)
278. Uyeki TM, Chong YH, Katz JM, et al. Lack of evidence for human-to-human transmission of avian influenza A (H9N2) viruses in Hong Kong, China 1999. *Emerg Infect Dis* 2002;8:154--9.
279. Yuanji, G. Influenza activity in China: 1998--1999. *Vaccine* 2002; 2:S28--S35.
280. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:1356--61.
281. Koopmans MB, Wilbrink M, Conyn G, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004;363: 587--93.
282. Tweed SA, Skowronski DM, David ST, et al. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. *Emerg Infect Dis* 2004;10:2196--9.
283. Olsen CW. The emergence of novel swine influenza viruses in North America. *Virus Res* 2002;85:199--210.
284. Ma W, Vincent AL, Gramer MR, et al. Identification of H2N3 influenza A viruses from swine in the United States. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:20949--54.
285. [CDC.Update: influenza activity---United States and worldwide, May 20--September 15, 2007.MMWR 2007;56:1001--4.](#)
286. Olsen CW, Brammer L, Easterday BC, et al. Serologic evidence of H1 swine Influenza virus infection in swine farm residents and employees. *Emerg Infect Dis* 2002;8:814--9.
287. Myers KP, Olsen CW, Setterquist SF, et al. Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus? *Clin Infect Dis* 2006;42:14--20.
288. CDC. Interim guidance for protection of persons involved in U.S. avian influenza outbreak disease control and eradication activities. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2006. Available at <http://www.cdc.gov/flu/avian/professional/protect-guid.htm>.
289. Occupational Safety and Health Administration. OSHA guidance update on protecting employees from avian flu (avian influenza) viruses. Washington, DC: US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration; 2006. Available at http://www.osha.gov/OshDoc/data_AvianFlu/avian_flu_guidance_english.pdf.
290. Spyridaki IS, Christodouloun I, deBeern L, Hovland V, Kurowski M, Olszewska- Ziaber A, et al. Comparison of nasal sampling methods for the detection of viral pathogens by RT-PCR – a GA2LEN project. *J Virol Meth* 2009;156:102--6
291. Zhang W, Evans DH. Detection and identification of human influenza viruses by the polymerase chain reaction. *J Virol Meth* 1991;33:165--89.
292. Tsolia MN, Psarras S, Bossios A, Audi H, Paldanius M, Gourgiotis D, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized school age children: evidence for high prevalence of viral infections. *Clin Infect Dis* 2004;39:681--6.
293. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee of immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1--60.
294. Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines.

Vaccine 2003; 21:1769–75.

295. Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999;340: 260–4.
296. Marchisio P, Cavagna R, Maspes B, Gironi S, Esposito S, Lambertini L, et al. Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children. *Clin Infect Dis* 2002; 35:168–74.
297. Tsolia MN, Logotheti I, Papadopoulos NG, Mavrikou M, Spyridis NP, Drossatou, et al. Impact of influenza infection in healthy children examined as outpatients and their families. *Vaccine* 2006; 24:5970–6.
298. Vesikari T. Emerging data on the safety and efficacy of influenza vaccines in children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(11 Suppl):S159–61.
299. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee of immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56:1–54.
300. Weig IJ A, Puppe W, Schmitt HJ. The incidence of influenza-associated hospitalizations in children in Germany. *Epidemiol Infect* 2002; 129:525–33.
301. Navarro-Marí JM, Palacios Del Valle E, Pérez-Ruiz M, De La Rosa M. The impact of influenza viruses on hospitalizations in infants younger than two years old during epidemics of respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:959–63.
302. Ajayi-Obe EK, Coen PG, Handa R, Hawrami K, Aitken C, McIntosh ED, et al. Influenza A and respiratory syncytial virus hospital burden in young children in East London. *Epidemiol Infect* 2008; 136:1046–58.
303. Paget WJ, Balderston C, Casas I, Donker G, Edelman L, Fleming D, et al. Assessing the burden of paediatric influenza in Europe: the European Paediatric Influenza Analysis (EPIA) project. *Eur J Pediatr* 2010; 169:997–1008.
304. http://www.keel.org.gr/index.php?option=com_content&view=article&id=188%3A2010-11-25-06-25-10&catid=64%3A2010-08-04-08-56-37&Itemid=1.
305. Grijalva CG, Weinberg GA, Bennett NM, Staat MA, Craig AS, Dupont WD, et al. Estimating the undetected burden of influenza hospitalizations in children. *Epidemiol Infect* 2007; 135:951–8

Παράρτημα

Ερωτηματολόγιο

Ιατρός..... Νοσοκομείο.....
**ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ
ΣΕ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΑ ΠΑΙΔΙΑ**
Όνοματεπώνυμο..... Α.Μ.
Ημερ/νία εισαγωγής.....εξόδου Διάρκεια νοσηλείας.....
Διεύθυνση..... Τηλ.....
Ημερ/νία γέννησης..... ηλικία.....
Εθνικότητα: Έλληνική Αλβανική Αθίγγανοι Άλλη

Αιτία εισαγωγής : εμπύρετο πιθανή σηψαιμία πυρετικοί σπασμοί
croup βρογχολίτιδα βρογχικό άσθμα πνευμονία άλλη.....

ΙΣΤΟΡΙΚΟ
Προωρότητα ηλικία κνήσεως (εβδ)..... επιπλοκές
Διασωληνώθηκε βρογχοπνευμονική δυσπλασία
βρογχικό άσθμα προηγούμενες νοσηλείες για άσθμα αριθμός.....
ινοκυστική συγγενής καρδιοπάθεια ανοσοανεπάρκεια (συγγ./επίκτητη)
χρόνια αιμολυτική αναιμία λήψη συστηματικών κορτικ/δών ή ανοσοκατα/κών
καπνίζουν οι γονείς πηγαίνει σε παιδικό σταθμό

Εμβολιασμός κατά της γρίπης
Το ίδιο το παιδί
ναι όχι αν ναι ×1 δόση × 2 δόσεις τελευταία δόση πότε.....

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ διάρκεια οποιωνδήποτε συμπτωμάτων

Πυρετός Θmax... διάρκεια..... βήχας ρινίτιδα βράγχος φωνής
φαρυγγαλγία (ήπια ...έντονη..) δύσπνοια κεφαλαλγία επιπεφυκίτιδα
αρθραλγίες μυαλγίες έμετοι διάρροιες κοιλιακό άλγος
αδυναμία καταβολή αίσθημα κόπωσης εξάνθημα εάν ναι περιγραφή
σπασμοί (πυρετικοί... άλλοι...) υπνηλία λήθαργος
άλλα συμπτώματα.....

Σίτιση: κανονική μειωμένη – δύσκολη δεν μπορεί να πει γάλα από μπουκάλι

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Ζωτικά σημεία Av/min..... Σ/min..... ΑΠ Θερμοκρασία.....

Γενική κατάσταση καλή μέτρια σηπτική εμφάνιση

Χρώμα: κυάνωση ωχρότητα

Κεφαλή-αυχένος:

Φάρυγγ: ερυθρότητα οίδημα ενάνθημα εξίδρωμα άλλα.....

Τραχηλική λεμφαδενίτις Παραρρίνιοι ΟΜΩ

Αυχενική δυσκαμψία

Δημιουργήθηκε την 21/01/04

Θώρακας ταχύπνοια εισολκές είσοδος αέρα καλή μειωμένη Εισπνευστικός
σιγμός¹ εκπνευστικός συριγμός² (wheezing)

¹ σιγμός : ήχος που προέρχεται από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα

Εισπνευστ. και εισπνευστικός συριγμός συριγμός ακουστός χωρίς ακουστικό
Παράταση εκπνοής μειωμένη είσοδος αέρα τοπικά λοβός.....
υγροί ρόγχοι παχείς λεπτοί σωληνώδες φύσημα
ξηροί ρόγχοι συρίττοντες ρεγχάζοντες
Υπόλοιπα συστήματα (θετικά ευρήματα)

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Λευκά (τύπος) ΤΚΕ..... CRP.....
ΟΝΠ (εάν έγινε).....
Αέρια αίματος..... κορεσμός (O2Sat).....
α/α θώρακος
εάν πύκνωση: λοβώδης τμηματική κυψελιδική διάμεση
α/α παραρρινίων
Καλλιέργεια αίματος..... σύρων ENY.....
Άλλη καλλιέργεια..... PCR αίματος..... ENY.....
IgE

ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (εξόδου)

A. ΕΜΠΥΡΕΤΟ

I. Ιογενής λοίμωξη μη ειδική (ανώτερου αναπνευστικού)

II. Βακτηριακή λοίμωξη

ΟΜΩ πνευμονία σηψαιμία μηνιγγίτιδα παραρρινοκολπίτιδα

Άλλη

Εάν πνευμονία κυψελιδική διάμεση λοβώδης τμηματική

B. ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ croup βρογχολίτιδα βρογχικό άσθμα

Γ. ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ Δ. ΜΥΟΣΙΤΙΔΑ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αντιβιοτικά (είδος, δόση, διάρκεια).....

Βρογχοδιασταλτικά Κορτικοστεροειδή εισπνεόμενα Κορτικ/δή συστηματικά

Άλλη θεραπεία

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΜΕΘ (λόγος, διάρκεια).....
ΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Αποδείχθηκε λοίμωξη από τον ιό γρίπης ναι όχι εάν ναι τύπος.....

Αποδείχθηκε λοίμωξη από άλλον ιό ποιόν.....

ΠΡΟΣΟΧΗ**

Σε κάθε ένα από αυτά τα έντυπα κρατείστε ένα αντίγραφο για το Κέντρο που συμμετέχει τη μελέτη και ένα που θα σταλεί με τα δείγματα στο Νοσοκομείο «Α. Κυριακού».

² συριγμός : πολυφωνικός ήχος προερχόμενος από τους κατώτερους αεραγωγούς

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗΣ ΡΙΝΙΚΟΥ ΕΚΠΛΥΜΑΤΟΣ

- Ενστάλαξη 2ml φυσιολογικού ορού σε κάθε ρουθούνι
- Αναμονή για 30''
- Αναρρόφηση με προσπάθεια για λήψη όσο το δυνατό μεγαλύτερης ποσότητας υλικού (βλέννης). Χρησιμοποιούνται πλαστικές παγίδες αναρρόφησης βλέννης (όπως αυτές που χρησιμοποιούνται στα νεογέννητα).
- Διαχωρισμός του εκπλύματος σε 3 aliquots τα οποία μοιράζουμε σε σωληνάρια erpendorfs
- Αναγραφή του ονόματος (κωδικού) του ασθενή στην ετικέτα και συμπλήρωση του έντυπου με τις κλινικές πληροφορίες
- Καταγραφή των δειγμάτων (όνομα, ημερομηνία, κωδικός) που λαμβάνονται σε κατάλογο
- Τοποθέτηση των δειγμάτων σε βαθιά κατάψυξη -70° C.

Σε κάθε ασθενή συμπληρώνεται και φυλάσσεται (2 αντίγραφα) το ειδικό έντυπο με το ερωτηματολόγιο και το έντυπο συγκατάθεσης (2 αντίγραφα).

ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΕΚΠΛΥΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΤΟ ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΑ

Ημερομηνία

Ο γονιός ή κηδεμόνας του ασθενούς (Ονοματεπώνυμο).....

που υπογράφω παρακάτω δηλώνω ότι δίνω τη συγκατάθεσή μου να ληφθεί από το παιδί μου ρινικό έκπλυμα για ερευνητικούς λόγους και για αναζήτηση του ιού της γρίπης.

Ο γονιός ή κηδεμόνας

Ο γιατρός

Ονοματεπώνυμο

Ονοματεπώνυμο

Υπογραφή

Υπογραφή

