



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική:
Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

*“ Αποτελεσματικότητα του εμβολίου της γρίπης σε παιδιά
(συστηματική ανασκόπηση)”*

Χρυσάνθη Λαζάρου

A.M.: 20180308

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Μίχος Αθανάσιος

*Καθηγητής Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας, Α Πανεπιστημιακή
Παιδιατρική Κλινική Νοσοκομείου Παίδων «Αγία Σοφία», ΕΚΠΑ*

Σπούλου Βασιλική

*Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας, Α Πανεπιστημιακή
Παιδιατρική Κλινική Νοσοκομείου Παίδων «Αγία Σοφία», ΕΚΠΑ*

Καδδίτης Αθανάσιος

*Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδιατρικής
πνευμονολογίας, Α Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική
Νοσοκομείου Παίδων «Αγία Σοφία», ΕΚΠΑ*

ΑΘΗΝΑ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2022

Λαζάρου Χρυσάνθη, Ειδικευόμενη Παιδιάτρος



HELLENIC REPUBLIC

**National and Kapodistrian
University of Athens**

— EST. 1837 —

**School of Health Sciences
Department of Medicine**

MASTER PROGRAM IN

***“General Pediatrics and Pediatric Subspecialties:
Clinical Practice and Research”***

MASTER THESIS

**“EFFECTIVENESS OF INFLUENZA VACCINE IN
CHILDREN (A SYSTEMATIC REVIEW)”**

Chrysanthi Lazarou

Register Number: 20180308

Examining Board Members

Michos Athanasios

*Professor of Pediatrics-Infectious diseases, Department, 1st
University Pediatric Clinic of "Agia Sophia" Children's Hospital,
EKPA*

Spoulou Vasiliki

*Professor of Pediatrics-Infectious diseases, Department, 1st
University Pediatric Clinic of "Agia Sophia" Children's Hospital,
EKPA*

Kadditis Athanasios

*Associate Professor of Pediatrics-Pediatric Pneumonology, 1st University
Pediatric Clinic of "Agia Sophia" Children's Hospital, EKPA*

**Athens
November, 2022**

© [2022]

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)

[Χρυσάνθη Λαζάρου, Ειδευόμενη παιδίατρος]

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, η οποία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. “ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ” αποτελεί συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και του/της φοιτητή/τριας, ο/η καθένας/μία από τους/τις οποίους/ες έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και τον/την συγγραφέα και το ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε η Διπλωματική Εργασία καθώς και τον Επιβλέποντα και την άλλα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία με τίτλο:

[Αποτελεσματικότητα του εμβολίου της γρίπης σε παιδιά ηλικίας 0-17 ετών σε παγκόσμια κλίμακα]

για τη λήψη του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών του **Π.Μ.Σ. “ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ”**, της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, έχει συγγραφεί από εμένα προσωπικά και δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό.

Η εργασία αυτή αντιπροσωπεύει τις προσωπικές μου απόψεις επί του θέματος.

Κατά τη συγγραφή, ακολούθησα την πρόπτουσα ακαδημαϊκή δεοντολογία. Οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης διπλωματικής αναφέρονται στο σύνολό τους, δίνοντας πλήρεις αναφορές στους συγγραφείς, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Σε κάθε περίπτωση, αναληθούς ή ανακριβούς δηλώσεως, υπόκειμαι στις συνέπειες που προβλέπονται στον Κανονισμό Σπουδών του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στην Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα, και στις διατάξεις που προβλέπει η Ελληνική και Κοινοτική Νομοθεσία περί πνευματικής ιδιοκτησίας».

Θ/Η ΔΗΛΩΝ/ΟΥΣΑ

Υπογραφή:

Όνοματεπώνυμο: Χρυσάνθη Λαζάρου

Αριθμός Μητρώου: 20180308

*Στον σύζυγό μου και στους γονείς μου, στηρίγματα πάντα δίπλα μου
στον αγώνα της μάθησης.*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου, κο Αθανάσιο Μίχο, για την ένθερμη υποστήριξη του και καθοδήγησή κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Επιπλέον, θερμές ευχαριστίες εκφράζω και στον στατιστικό μου,κο Βησσαρίων Παπαθανασίου για την ουσιαστική βοήθεια στην εξαγωγή και ανάδειξη των αποτελεσμάτων της εργασίας.

Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω τον σύζυγό μου και τους γονείς μου για την συμπαράσταση και ηθική στήριξη για την ολοκλήρωση της εργασίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΗΛΙΚΙΑΣ 0-17 ΕΤΩΝ ΣΕ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΚΛΙΜΑΚΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ο ιός της γρίπης είναι σημαντικό αίτιο θνητότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Στόχος μας ήταν να διερευνήσουμε την αποτελεσματικότητα (VE %) του εμβολίου της γρίπης σε παιδιά ηλικίας 0-17 ετών σε όλες τις ηπείρους το χρονικό διάστημα 2009-2020.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση (2009-2020) στις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus, Cochrane. Οι λίστες αναφοράς επιλεγμένων άρθρων εξετάστηκαν για τον εντοπισμό πρόσθετων μελετών. Οι μελέτες κοόρτης, οι μελέτες ασθενών/μάρτυρες, οι συγχρονικές μελέτες και οι συστηματικές ανασκοπήσεις ήταν επιλέξιμες για συμπερίληψη. Τα δεδομένα επιλέχθηκαν για τα ακόλουθα κριτήρια: ηλικία 0-17 ετών, αποτελεσματικότητα εμβολίου (VE%). Η ποιότητα της μελέτης αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA). Η επιλογή της μελέτης και η αξιολόγηση ποιότητας διενεργήθηκαν από ανεξάρτητους ερευνητές. Μοντέλα σταθερού ή τυχαίου αποτελέσματος, κατά περίπτωση, χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση δεδομένων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας του εμβολίου ήταν διαθέσιμα από 48 επιλέξιμες μελέτες. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου κυμαινόταν μεταξύ 3% - 93,5%, με 31 μελέτες να καταλήγουν σε ποσοστά αποτελεσματικότητας >50% και 2 μελέτες να βρήκαν αρνητικά αποτελέσματα. Οι αναλυόμενες μελέτες προέρχονται από την Ασία (39,9%), τις ΗΠΑ (35,4%), την Ευρώπη (18,8%) και την Ωκεανία (6,3%). Η αποτελεσματικότητα των εμβολίων (VE%) κατά τη δεκαετία 2009-2019 ήταν σε: Ασία: 46,7%(95%CI 33,2-58,4), ΗΠΑ: 56,7%(95%CI 50,6 -62,7%), Ευρώπη: 46,2%(95%CI 33,2-59,1)(P-value:0,094). Το VE% σε 3 χρονολογικές περιόδους ήταν: (2009-2012): 66,8%,(95%CI 57,9-75,6%), (2013-2016) 43,3%(95%CI 34,9-51,7% και (2017-2019):51,5%(95%CI 45,3-57,8%),(P-value:0,003).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αποτελεσματικότητα του αντιγριπικού εμβολίου σε παιδιά και εφήβους, αν και όχι πολύ υψηλή, ποικίλλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και τη χρονολογική περίοδο. Κατά την περίοδο 2009-2012 βρέθηκε η καλύτερη αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά τη διάρκεια της δεκαετίας.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: αποτελεσματικότητα εμβολίων

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: εμβόλιο, αποτελεσματικότητα, παιδιά

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF INFLUENZA VACCINE IN CHILDREN 0-17 YEARS OLD WORLDWIDE: A SYSTEMATIC REVIEW

BACKGROUND: Influenza is common cause of mortality and morbidity in children worldwide. We aimed to investigate the effectiveness (VE %) of the flu vaccine in children aged 0-17 years on all continents between 2009-2020.

METHODOLOGY: A systematic search (2009-2020) was conducted in PubMed, Scopus, Cochrane databases. Reference lists of selected articles were screened to identify additional studies. Cohort studies, patient / control studies, cross-sectional studies, and systematic reviews were eligible for inclusion. Data were selected for the following criteria: age 0-17years, vaccine effectiveness (VE%). Study quality was evaluated using the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA). Study selection and quality assessment were conducted by independent researchers. Fixed- or random-effect models, as appropriate, were used to synthesize data.

RESULTS: Vaccine effectiveness data were available from 48 eligible studies. Vaccine effectiveness ranged between 3% - 93,5%, with 31 studies ending up in efficacy rates >50% and 2 studies finding negative result. Analyzed studies come from Asia (39,9%), USA (35,4%), Europe (18,8%) and Oceania (6,3%). Vaccines effectiveness (VE%) through the decade 2009-2019 was in: Asia: 46,7%(95%CI 33,2-58,4%), USA: 56,7%(95%CI 50,6-62,7%), Europe: 46,2%(95%CI 33,2-59,1%)(P-value:0.094). VE% in 3 chronological periods was: (2009-2012): 66,8%,(95%CI 57,9-75,6%), (2013-2016) 43,3%(95%CI 34,9-51,7% and (2017-2019):51,5%(95%CI 45,3-57,8%),(P-value:0.003).

CONCLUSIONS: Influenza vaccine effectiveness in children and adolescents, although not very high, varied depending on the geographical area and chronological period. During 2009-2012 was found the best vaccine effectiveness throughout the decade.

SUBJECT AREA: vaccine effectiveness

KEYWORDS: influenza, effectiveness, children, vaccines, vaccination

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	(σελ. 7)
ABSTRACT	(σελ. 8)
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	(σελ. 9)
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	(σελ. 11)
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	(σελ. 13)
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	(σελ. 14)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	(σελ. 15)
1.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	(σελ. 15)
1.2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	(σελ. 17)
1.2.1. Κλινική εικόνα	(σελ. 17)
1.2.2. Διάγνωση.....	(σελ. 17)
1.3. ΔΟΜΗ ΙΟΥ ΓΡΙΠΗΣ.....	(σελ. 19)
1.3.1 Αντιγονική μετάλλαξη (Drift) και Μετατροπή (Shift).....	(σελ. 20)
1.4. ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ.....	(σελ. 21)
1.4.1. Αντισώματα έναντι αιμαγλουτινίνης (HA).....	(σελ. 23)
1.4.2. Αντισώματα έναντι νευραμινιδάσης (NA).....	(σελ. 24)
1.4.3.Ανοσιακές αποκρίσεις βλεννογόνων.....	(σελ. 24)
1.5. ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΙΟΥ ΓΡΙΠΗΣ	(σελ. 25)
1.5.1. Τύποι εμβολίων.....	(σελ. 30)
1.5.1.2. Τρισθενή αδρανοποιημένα εμβόλια.....	(σελ. 34)
1.5.1.3. Τετρασθενή αδρανοποιημένα εμβόλια.....	(σελ. 35)
1.5.1.4. Ζων εξασθενημένος ιός εμβολίου	(σελ. 36)
1.5.1.5. Αντενδείξεις εμβολιασμού.....	(σελ. 39)
1.5.1.6. Το μέλλον των εμβολίων γρίπης.....	(σελ. 39)
1.6. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΓΡΙΠΗΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ.....	(σελ. 41)
1.7. ΑΝΤΙΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	(σελ. 42)
1.8. ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ.....	(σελ. 43)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	(σελ. 46)
2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	(σελ. 46)
2.2. ΣΚΟΠΟΣ.....	(σελ. 46)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΛΙΚΑ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	(σελ. 47)
3.1. ΟΡΙΣΜΟΙ	(σελ. 47)
3.2. ΠΗΓΕΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ.....	(σελ. 47)
3.3. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ.....	(σελ. 48)
3.4. ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	(σελ. 48)
3.5. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΜΕΛΕΤΩΝ.....	(σελ. 49)
3.6. ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	(σελ. 49)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	(σελ. 51)
4.1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	(σελ. 51)
4.2. ΕΠΑΓΩΓΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ.....	(σελ. 59)
4.2.1. Μέση αποτελεσματικότητα εμβολίου της γρίπης ανά ήπειρο.....	(σελ. 59)
4.2.2. Μέση αποτελεσματικότητα εμβολίου της γρίπης ανά χρονικό διάστημα.....	(σελ. 61)
4.2.3. Μέση αποτελεσματικότητα εμβολίου της γρίπης ανά χρονικό διάστημα και ανά ήπειρο.....	(σελ. 63)
4.2.4. Μέση αποτελεσματικότητα των τύπων εμβολίου της γρίπης (αδραντοποιημένοι και ζώντες εξασθενημένοι ιοί)	(σελ. 67)
4.2.5. Μέση αποτελεσματικότητα εμβολίου της γρίπης έναντι των τύπων A & B του ιού της γρίπης	(σελ. 68)
4.2.6. Μέση αποτελεσματικότητα εμβολίου της γρίπης έναντι των υποτύπων του του ιού A της γρίπης.....	(σελ. 68)
4.3 ΣΥΓΚΡΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΜΕΣΩ FOREST PLOT.....	(σελ. 69)
4.3.1. Αποτελεσματικότητα του εμβολίου στην Ευρώπη και την Ασία ανά Χρονική Περίοδο.....	(σελ.69)
4.3.2.	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	(σελ. 72)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	(σελ. 76)

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Ελληνικοί όροι

ΠΟΥ Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

Ξενόγλωσσοι όροι

VE Vaccine effectiveness

AOM Acute Otitis Media

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

- Σχήμα 1. Φυλογενετικό δέντρο της γρίπης (σελ. 29)
- Σχήμα 2. Παράδειγμα αντιγονικής χαρτογράφησης κυκλοφορούντος στελέχους
A (H3N2) το έτος 2017-2018, θεωρημένο από τον ΠΟΥ (σελ. 29)
- Σχήμα 3. Σύνθεση κυκλοφορούντων εμβολίων γρίπης (σελ. 32)
- Σχήμα 4. Δημιουργία εμβολίου ζωντανού εξασθενημένου ιού γρίπης (LAIV) (σελ. 38)
- Σχήμα 5. Επιλογή μελετών (σελ. 50)
- Σχήμα 6. Τύποι μελέτης που συμπεριλαμβάνει η ανασκόπηση (σελ. 52)
- Σχήμα 7. Έτος δημοσιοποίησης μελετών της παρούσας ανασκόπησης (σελ. 53)
- Σχήμα 8. Γεωγραφική προέλευση των μελετών της παρούσας ανασκόπησης
(ήπειρος)..... (σελ. 55)
- Σχήμα 9. Γεωγραφική προέλευση των μελετών της ανασκόπησης (χώρες) (σελ. 56)
- Σχήμα 10. Αποτελεσματικότητα εμβολίου της γρίπης (VE) ανά ήπειρο. (σελ. 59)
- Σχήμα 11. Γράφημα της αποτελεσματικότητας του εμβολίου τη γρίπης
ανά ήπειρο..... (σελ. 60)
- Σχήμα 12. Αποτελεσματικότητα εμβολίου της γρίπης ανά χρονική περίοδο
(Boxplot)..... (σελ.61)
- Σχήμα 13. Αποτελεσματικότητα εμβολίου τη γρίπης ανά χρονική περίοδο..... (σελ.62)
- Σχήμα 14. Αποτελεσματικότητα του εμβολίου γρίπης ανά χρονική περίοδο σε
κάθε ήπειρο..... (σελ. 64)
- Σχήμα 15. Προϋπόθεση κανονικότητας (ιστόγραμμα)..... (σελ. 65)
- Σχήμα 16. Προϋπόθεση κανονικότητας (Q-Q Plot)..... (σελ. 65)
- Σχήμα 17. Προϋπόθεση ομοσκεδαστικότητας..... (σελ. 66)
- Σχήμα 18. Forest plot αποτελεσματικότητας του εμβολίου στην Ευρώπη ανά
Χρονική περίοδο..... (σελ. 70)
- Σχήμα 19. Forest plot αποτελεσματικότητας του εμβολίου στην Ασία
ανά Χρονική περίοδο..... (σελ.71)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ανθρώπινος ιός της γρίπης αποτελεί ένα από τα κυριότερα παθογόνα του αναπνευστικού συστήματος, με κύριο στόχο δράσης το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα. Προκαλεί ετησίως νόσο. Σε περιοχές με εύκρατο κλίμα, προκαλεί εποχικές επιδημίες τους χειμερινούς μήνες. Μεταδίδεται από άτομο σε άτομο μέσω φταρνίσματος, βήχα ή μέσω επαφής με μολυσμένη επιφάνεια. Η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης συμβαίνει παγκοσμίως, μεταδίδεται πολύ γρήγορα, και καταλήγει σε σημαντική επιβάρυνση από τη νόσο, από άποψη νοσηρότητας, επιπλοκών, νοσοκομειακών εισαγωγών και θανάτων (Gentile *et al.*, 2019). Τον 20ο αιώνα, υπήρχαν τρεις πανδημίες γρίπης: η ισπανική γρίπη 1918-1919 (A / H1N1), η γρίπη της Ασίας 1957-1958 (A / H2N2) και η γρίπη του Χονγκ Κονγκ 1968-1969 (A / H3N2) (Matsuoka *et al.*, 2016). Στις αρχές του 21ου αιώνα, η γρίπη A (H1N1) pdm09 ξεκίνησε στο Μεξικό και τις ΗΠΑ τον Απρίλιο του 2009 και εξαπλώθηκε γρήγορα παγκοσμίως (Matsuoka T. *et al.*, 2016).

Η συχνότητα εμφάνισης της γρίπης είναι μεγαλύτερη στα παιδιά από ό, τι στους ενήλικες, με ποσοστά προσβολής > 30-50% σε παιδιά προσχολικής και σχολικής ηλικίας (González de Dios *et al.*, 2012). Τα ποσοστά νοσηλείας σε μικρά παιδιά, ακόμη και χωρίς υποκείμενα νοσήματα, είναι υψηλά κατά τη διάρκεια κορύφωσης της εποχής της γρίπης, η οποία εμφανίζεται κατά τους χειμερινούς μήνες στο βόρειο ημισφαίριο και σε τροπικά κλίματα, σε ετήσια βάση. Τα νεογνά βρέθηκαν επίσης να έχουν πιο σοβαρά συμπτώματα (Moriarty *et al.*, 2014). Τα παιδιά είναι ο θεμελιώδης παράγοντας στην αλυσίδα μετάδοσης ασθένειας, λόγω δύο διαφορετικών στοιχείων σε σχέση με τους ενήλικες: (1) το ιϊκό φορτίο στις αναπνευστικές εκκρίσεις είναι υψηλότερο και (2) διαρκεί περισσότερο (González de Dios *et al.*, 2012).

1.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η εποχιακή γρίπη επηρεάζει το 5%-15% του πληθυσμού παγκοσμίως, καταλήγοντας σε 3-5 εκατομμύρια σοβαρής νόσησης και πάνω από 500.000 θανάτους ετησίως (Eichelberger *et al.*, 2018), (Nunes, 2018) (Domínguez *et al.*, 2016). Μόνο στις ΗΠΑ, το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) υπολόγισε ότι η γρίπη είχε ως αποτέλεσμα 9,2-35,6 εκατομμύρια ασθενείς, 140.000-710.000 νοσηλείες και 12.000-556.000 θανάτους ετησίως, το χρονικό διάστημα 2010 -2018 (Bekkat-Berkani *et al.*, 2018). Ιδιαίτερα επηρεάζονται άτομα υψηλού κινδύνου, όπως είναι οι έγκυες γυναίκες, οι ηλικιωμένοι, τα παιδιά, ανοσοκατασταλμένα άτομα και άτομα με χρόνια υποκείμενα νοσήματα, για τους οποίους συστήνεται εμβολιασμός (Gentile *et al.*, 2019), (Bekkat-Berkani *et al.*, 2018).

Ως παιδιά αυξημένου κινδύνου θεωρούνται όσα έχουν τα εξής υποκείμενα νοσήματα:

Άσθμα, χρόνια νοσήματα του αναπνευστικού, ινοκυστική νόσο

Αιμοδυναμικά σημαντική καρδιακή νόσο

Ανοσιακές διαταραχές ή θεραπείες

Λοίμωξη από HIV

Δρεπανοκυτταρική αναιμία και αιμοσφαιρινοπάθειες

Νοσήματα που απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία με ασπιρίνη ή αγωγή που περιλαμβάνει σαλικυλικό

Χρόνια νεφρική δυσλειτουργία

Χρόνιο μεταβολικό νόσημα (συμπεριλαμβανομένου Σακχαρώδους Διαβήτη)

(AAP, 2018).

Ο χρόνος της δραστηριότητας της γρίπης ποικίλλει. Ωστόσο, η μέγιστη δραστηριότητα της γρίπης στις Ηνωμένες Πολιτείες εμφανίζεται συχνότερα κατά τη διάρκεια των μηνών Δεκεμβρίου-Φεβρουαρίου, ενώ σημαντική δραστηριότητα της γρίπης μπορεί να παρατηρηθεί έως και τον Μάιο (Dugan *et al.*, 2017).

Στα παιδιά, συγκεκριμένα, η εποχιακή γρίπη είναι η πιο συχνή αιτία θνητότητας και θνησιμότητας (νοσηρότητας) , με εκτιμώμενες 600.000 έως 2.500.000 ιατρικές επισκέψεις σχετιζόμενες με γρίπη σε εξωτερικά ιατρεία, και 6000 έως 26.000 εισαγωγές σε νοσοκομεία ετησίως, ανάμεσα σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών, με βάση τα δεδομένα των ΗΠΑ (Campbell *et al.*, 2018). Αυτό μπορεί να είναι συνέπεια της απουσίας ανοσίας μεταξύ του πληθυσμού, λόγω έλλειψης προηγούμενης έκθεσης σε ιούς της γρίπης ή ενός ανώριμου ανοσοποιητικού συστήματος (Moriarty *et al.*, 2014). Από το 2004, 37 έως 171 θάνατοι σχετιζόμενοι με γρίπη ανάμεσα σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών, έχουν αναφερθεί σε μη επιδημικές περιόδους, ενώ 358 θάνατοι αναφέρθηκαν στην επιδημία του 2009 (Campbell *et al.*, 2018).

Το ποσοστό νοσηλείας για τη γρίπη είναι υψηλότερο στα παιδιά από ό, τι στους ενήλικες, έτσι ώστε σε παιδιά <2 ετών, το ποσοστό νοσηλείας είναι παρόμοιο (ή υψηλότερο) από αυτό των ενηλίκων ≥ 65 ετών: κυμαίνεται μεταξύ 150-190 περιστατικών ανά 100.000 σε <24 μηνών και μεταξύ 500-1.000 περιπτώσεων ανά 100.000 σε <12 μηνών (González de Dios *et al.*, 2012).

Με την αύξηση της ηλικίας, περισσότερα παιδιά με γρίπη μπορούν να αντιμετωπιστούν ως εξωτερικοί ασθενείς, ενώ στα μικρότερα παιδιά, η γρίπη τείνει να είναι πιο σοβαρή και συχνότερα απαιτεί νοσηλεία. Σε μια μελέτη με βάση τον πληθυσμό στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα ετήσια ποσοστά επίσκεψης εξωτερικών ασθενών που οφείλονται στη γρίπη ήταν περίπου 10-,

100- και 250 φορές υψηλότερα από τα ποσοστά νοσηλείας για παιδιά ηλικίας κάτω των 5 μηνών, 6 έως 23 μηνών και 24 έως 59 μήνες, αντίστοιχα (Rotrosen *et al.*, 2017).

1.2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

1.2.1 Κλινική εικόνα

Η κλινική παρουσίαση της γρίπης ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών ηλικιακών ομάδων αλλά και εντός ηλικιακών ομάδων (Heikkinen *et al.*, 2016). Σε, κατά τα άλλα υγιή παιδιά, η γρίπη είναι συνήθως μια ήπια έως μέτρια ασθένεια και, στα περισσότερα παιδιά, υποχωρεί χωρίς επιπλοκές (Rotrosen *et al.*, 2017). Αν και σχεδόν όλα τα παιδιά με γρίπη είναι εμπύρετα και περίπου τα μισά από αυτά έχουν πυρετό $\geq 39,0$ ° C, δεν παρουσιάζουν όλα τα παιδιά κλινικά σοβαρή ασθένεια (Heikkinen *et al.*, 2016) (Rotrosen *et al.*, 2017). Η πλειονότητα των λοιμώξεων από τον ιό της γρίπης είναι αυτοπεριοριζόμενες και τα κοινά συμπτώματα είναι η ξαφνική εμφάνιση πυρετού, ρίγη, πονόλαιμος, μυαλγία, πονοκέφαλος, βήχας ρινόρροια, και γενική δυσφορία (Rotrosen *et al.*, 2017)(Nunes *et al.*, 2018). Η γρίπη είναι πιο σοβαρή στα μικρότερα παιδιά. Συμπτώματα, όπως πονόλαιμος, πονοκέφαλος, μυαλγία και κόπωση, αναφέρονται λιγότερο συχνά στα παιδιά από τους ενήλικες. Αυτή η διαφορά μπορεί να οφείλεται εν μέρει στην αδυναμία των μικρών παιδιών να περιγράψουν αυτές τις ενοχλήσεις (Rotrosen *et al.*, 2017).

Με την αύξηση της ηλικίας, περισσότερα παιδιά με γρίπη μπορούν να αντιμετωπιστούν ως εξωτερικοί ασθενείς, ενώ με τα μικρότερα παιδιά, η γρίπη τείνει να είναι πιο σοβαρή και συχνά απαιτεί νοσηλεία (Rotrosen *et al.*, 2017).

1.2.2. Διάγνωση

Η ακρίβεια της κλινικής διάγνωσης της γρίπης μπορεί να είναι περιορισμένη, ιδιαίτερα σε περιόδους έξαρσης της δραστηριότητας του ιού, καθώς και άλλοι ιοί του αναπνευστικού που κυκλοφορούν ταυτόχρονα (αδενοϊοί, ιοί παραγρίπης, αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, ρινοϊοί ανθρώπινοι μεταπνευμονοϊοί), ή άλλοι οργανισμοί (*Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*) μπορούν να προκαλέσουν συμπτώματα παρόμοια της γρίπης (Uyeki *et al.*, 2003).

Παρόλο που η πρότυπη μέθοδος για την ανίχνευση του ιού της γρίπης είναι η απομόνωση του ιού από κύτταρα ιστών, ο χρόνος απόδοσης των αποτελεσμάτων είναι συνήθως πολύ αργός, ώστε να επηρεάσει την κλινική φροντίδα μεμονωμένων ασθενών. Αντίθετα, τα τεστ που αποδίδουν αποτελέσματα σε ≤ 4 ώρες μπορούν να βοηθήσουν στην καθοδήγηση της κλινικής διαχείρισης υπόπτων περιστατικών γρίπης σε εξωτερικούς ασθενείς, ασθενείς επειγόντων, και

σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Η ταχεία επιβεβαίωση της γρίπης, σε συνδυασμό με την άμεση έναρξη της αντιϊκής θεραπείας, μπορεί να μειώσει τη διάρκεια της ασθένειας και να μειώσει την ιϊκή αποβολή (Uyeki *et al.*, 2003).

Πίνακας.1. : Κλινικά χρήσιμα διαγνωστικά τεστ γρίπης

Κλινικά χρήσιμα		διαγνωστικά τεστ γρίπης	
Τύπος τεστ		Δείγμα	Χρόνος αποτελεσμάτων
Άμεση φθορίζοντος αντισώματος	χρώση	Ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα και αναρροφήσεις, ρινικές πλύσεις, αναρροφήσεις και επιχρίσματα, άλλα αναπνευστικά δείγματα	2-4 h
Έμμεση φθορίζοντος αντισώματος	χρώση	Ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα και αναρροφήσεις, ρινικές πλύσεις, αναρροφήσεις και επιχρίσματα, άλλα αναπνευστικά δείγματα	2-4 h
Ταχεία δοκιμή	διαγνωστική	Ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα και αναρροφήσεις, ρινικές πλύσεις, αναρροφήσεις και επιχρίσματα, επιχρίσματα λαιμού, άλλα αναπνευστικά δείγματα	≤ 30 min

Πηγή: *Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza*, Uyeki M. *et al*, *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:164–77

Η ακρίβεια μιας εξέτασης για γρίπη καθορίζεται από την ευαισθησία και την ειδικότητα του τεστ για την ανίχνευση της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης σε σύγκριση με ένα πρότυπο και τον επιπολασμό της γρίπης στον πληθυσμό που εξετάζεται. Τόσο η ευαισθησία, όσο και η ειδικότητα ενός τεστ δεν επηρεάζονται από τον επιπολασμό της νόσου, αλλά η θετική προγνωστική αξία (PPV) και η αρνητική προγνωστική αξία (NPV) ενός τεστ επηρεάζονται από τον επιπολασμό της νόσου. Ένα τεστ γρίπης θα έχει υψηλότερη PPV (και χαμηλότερη NPV) κατά τη διάρκεια της μέγιστης δραστηριότητας της γρίπης και χαμηλότερη PPV (και υψηλότερη NPV) κατά τη διάρκεια περιόδων χαμηλού επιπολασμού της γρίπης (Uyeki *et al.*, 2003). Οι διαγνωστικές εξετάσεις διαλογής για τη γρίπη είναι περισσότερο πιθανό να παράγουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα όταν ο επιπολασμός των λοιμώξεων από τον ιό της γρίπης είναι χαμηλός, όπως συμβαίνει κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα είναι

περισσότερο συνηθισμένα τις περιόδους που ο ιός εμφανίζει υψηλή δραστηριότητα, όπως το χειμώνα (Uyeki *et al.*, 2003). Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα δοκιμών μπορεί να εμφανιστούν ανά πάσα στιγμή, εάν η ευαισθησία μιας δοκιμής διαλογής δεν είναι υψηλή. Ομοίως, τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα των δοκιμών μπορούν να εμφανιστούν ανά πάσα στιγμή, εάν η ειδικότητα μιας δοκιμής διαλογής δεν είναι υψηλή (Uyeki *et al.*, 2003)(Heikkinen *et al.*, 2016).

1.3. ΔΟΜΗ ΙΟΥ ΓΡΙΠΗΣ

Ο ιός της γρίπης ανήκει στην οικογένεια των *ορθομυξοϊών* και διαχωρίζεται σε 4 υπότυπους : A, B, C, D, με βάση τις εσωτερικές τους πρωτεΐνες (M1, M2 και NP4), οι οποίες είναι εξαιρετικά διατηρημένες ανάμεσα σε όλους τους υποτύπους και τα στελέχη. Το γενετικό υλικό του ιού είναι RNA μονής έλικας, που κωδικοποιεί 11 πρωτεΐνες : αιμαγλουτινίνη (HA), νευραμινιδάση (NA), νουκλεοπρωτεΐνες (NP), πρωτεΐνες μήτρας (M1 και M2), μη δομικές πρωτεΐνες (NS1 και NS2), όξινη πολυμεράση (PA), βασική πολυμεράση 1 (PB1) και βασική πολυμεράση 2 (PB2). Επιπρόσθετα, κάποιες καινούριες πρωτεΐνες βρίσκονται ,επί του παρόντος, σε ερευνητικό επίπεδο, μαζί με τη συνεισφορά τους στην παθογένεια της γρίπης (Trucchi *et al.*, 2019), (Blanco-Lobo *et al.*,2019).

Η νευραμινιδάση (NA) είναι μια τετραμερής γλυκοπρωτεΐνη που υπάρχει στην επιφάνεια των ιών της γρίπης. Η NA είναι σημαντική στα στάδια προ-μόλυνσης, μετά τη μόλυνση και επαναμόλυνσης (Kumar *et al.*, 2018). Η NA εμπλέκεται στην απελευθέρωση νέων ιών από κύτταρα ξενιστές, και αποτρέπει τη συσσώρευση σωματιδίων ιού με διάσπαση σιαλικών οξέων από τους βλεννογόνους του αναπνευστικού συστήματος (Kumar *et al.*, 2018) (Eichelberger *et al.*, 2018). Η NA μπορεί επίσης να συμμετέχει στη σύντηξη ιογενών και κυτταρικών μεμβρανών και διευκολύνει την εκκόλαψη νέων ιών περιορίζοντας τη συσσωμάτωσή τους. Η NA είναι γενικά λιγότερο ανοσογόνος και στερείται μονοδυναμικών ιδιοτήτων, και επομένως λιγότερο ελκυστικός στόχος από την αιμαγλουτινίνη (HA) (Kumar *et al.*, 2018). Η NA έχει χρησιμοποιηθεί ως υποψήφιο εμβόλιο σε διάφορα σκευάσματα εμβολίων και ως στόχος διαφόρων αντιικών φαρμάκων, λόγω χαμηλότερου ποσοστού αντιγονικής μετατόπισης από την HA (Kumar *et al.*, 2018).

Εκτός από τις γλυκοπρωτεΐνες επιφανείας HA και NA, οι πρωτεΐνες της μήτρας 1 και 2 (M1 και M2, αντίστοιχα), κωδικοποιούνται από γονίδια ιού γρίπης με μερικώς επικαλυπτόμενα πλαίσια ανάγνωσης. Η M1 είναι ένα κύριο συστατικό των ιϊκών καψιδίων, και η M2 λειτουργεί ως κανάλι πρωτονίων στον ιϊκό φάκελο. Μελέτες δείχνουν ότι η αλληλουχία αμινοξέων του εξωκυτταρικού τομέα M2 (M2e) διατηρείται σε ιούς της γρίπης A (IAV) και, ως εκ τούτου, είναι στόχος για την ανάπτυξη ενός γενικού εμβολίου γρίπης (Kumar *et al.*, 2018). Οι αποκρίσεις αντισωμάτων στην πρωτεΐνη M2e παρέχουν προστασία μέσω : (1) δέσμησης σε κύτταρα που έχουν μολυνθεί από

ιό και μεσολάβησης λειτουργιών τελεστών με κυτταροτοξικότητα κυττάρων που εξαρτάται από αντίσωμα, (2) θανάτωση μολυσμένων κυττάρων ενεργοποιώντας έναν καταρράκτη συμπληρώματος ή με στρατολόγηση κυττάρων του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος, (3) αποτροπή της απελευθέρωσης σωματιδίων ιού με σύνδεση στην κυτταρική επιφάνεια και (4) φαγοκυττάρωση ιϊκών σωματιδίων μέσω υποδοχέων Fcγ (Kumar *et al.*, 2018).

Οι ιοί της γρίπης A και B μπορούν να προκαλέσουν εξάρσεις και επιδημίες, αλλά ο ιός της γρίπης A, ο οποίος χωρίζεται σε υποτύπους με βάση τα αντιγόνα αιμοσυγκολλητίνης (HA) και νευραμινιδάσης (NA), γενικά προκαλεί πιο σοβαρή και διαδεδομένη ασθένεια και μπορεί να προκαλέσει πανδημίες. Μέχρι τώρα, έχουν περιγραφεί 18 αποκλίνοντες ιοί H και 11 N γρίπης A (Domínguez *et al.*, 2016).

Ο **τύπος A** του ιού της γρίπης έχει 3 υποτύπους HA (H1, H2, H3), που παίζουν σημαντικό ρόλο στη δέσμευση των κυττάρων, και 2 τύπους NA (N1 και N2), οι οποίοι ασκούν ενζυμική λειτουργία, διασπώντας το τελικό σιαλικό οξύ από γλυκάνες στην επιφάνεια του κυττάρου-ξενιστή μέσω καταστροφής υποδοχέων. Οι 3 τύποι HA και οι 2 NA τύποι μπορούν να συνδυαστούν ποικίλλως, με πιο συχνούς συνδυασμούς H1N1, H2N2 ΚΑΙ H3N2. Συγκεκριμένα, οι H1N1 και H3N2 αποτελούν τους πιο συχνά ανιχνευόμενους υπότυπους στις εποχικές επιδημίες από τον ιό τύπου A (Trucchi *et al.*, 2019), (Blanco-Lobo *et al.*, 2019).

Από το 1983 και έπειτα, αναγνωρίστηκαν δύο παράλληλες εξελικτικές οδοί για τον **τύπο B**, με μικρή αντιγονική διασταυρούμενη αντιδραστικότητα, επιτρέποντας έτσι στον εντοπισμό δύο διαφορετικών γενετικών γενεών: τα στελέχη B / Victoria / 2/1987 (Victoria) και B / Yamagata / 16/1988 (Yamagata). Από το 2002, οι δύο διαφορετικές σειρές γρίπης B συχνά συνκυκλοφορούν, με ένα από τα δύο να κυριαρχεί στο άλλο σε κάθε εποχή (Tisa *et al.*, 2016).

1.3.1. Αντιγονική μεταλλαγή (Drift) και μετατροπή (Shift)

Οι ιοί της γρίπης εξελίσσονται συνεχώς μέσω αντιγονικής μεταλλαγής (drift) και μετατροπής (shift). Σε σπάνιες περιπτώσεις, μοναδικά στελέχη προκύπτουν όταν ένα στέλεχος γρίπης αποκτά γενετικά τμήματα από άλλο στέλεχος (Reber *et al.*, 2016). Αυτά τα στελέχη που έχουν υποστεί αντιγονική μετατροπή, είναι ορολογικά διακριτά, χωρίς διασταυρούμενη προστασία του ανθρώπινου πληθυσμού, καταλήγοντας σε πανδημίες γρίπης μία φορά κάθε 36 χρόνια περίπου (Reber *et al.*, 2016).

Συνήθως οι ιοί της γρίπης εξελίσσονται σταδιακά, συσσωρεύοντας σημειακές μεταλλάξεις στις θέσεις δέσμευσης των αντισωμάτων έναντι αιμοσυγκολλητίνης (HA), ενισχύοντας την ικανότητα τους να αποφεύγουν προϋπάρχουσα ανοσία και να μολύνουν εκ νέου προηγουμένως

προστατευμένα άτομα (Reber *et al.*, 2016). Αυτή η αντιγονική μεταλλαγή προτρέπει έναν ετήσιο αγώνα ακριβούς πρόβλεψης των κυκλοφορούντων στελεχών και κατασκευής επαρκούς εμβολίου ενώπιων της νέας σεζόν γρίπης (Reber *et al.*, 2016). Οι εποχιακές αντιγονικές μεταλλαγές συνήθως αποτελούνται από ελάχιστονες μεταλλάξεις αμινοξέων στη σφαιρική κεφαλή της HA που μπορεί να οδηγήσουν σε ορισμένες αλλαγές στο πρότυπο της γλυκοζυλίωσης σε αυτόν τον τομέα (Kumar *et al.*, 2018). Αυτές οι αλλαγές στο πρότυπο HA-γλυκοζυλίωσης επηρεάζουν τη μολυσματικότητα του ιού και την ικανότητά του να ξεφύγει από αντισώματα που προκαλούνται από προηγούμενα στελέχη ή εμβόλια (Kumar *et al.*, 2018).

Μεταξύ όλων των υποτύπων του εποχικού ιού της γρίπης, η HA της γρίπης τύπου A (H3N2) έχει τον ταχύτερο εξελικτικό ρυθμό, με νέα αντιγονικά σμήνη να εμφανίζονται κατά μέσο όρο κάθε 3,3 χρόνια (Levine *et al.*, 2016).

Οι ιοί της γρίπης B, για τους οποίους οι άνθρωποι είναι ο μοναδικός ξενιστής επιδημιολογικής σημασίας, δεν υποβάλλονται σε αντιγονική μετατροπή, αλλά μπορούν να υποστούν αντιγονική μεταλλαγή. Ο ιός της γρίπης τύπου B προκαλεί 20% έως 25% των λοιμώξεων της γρίπης παγκοσμίως (Tisa *et al.*, 2016).

Η αντιγονική απόσταση μεταξύ ιών προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας αντιορούς αναφοράς από ανοσολογικά αθώα κουνάβια μολυσμένα με ιούς της γρίπης. Ωστόσο, στους ανθρώπους, τα αντιδραστικά αντισώματα επηρεάζονται επίσης από άλλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του προηγούμενου ιστορικού εκκίνησης του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω της μόλυνσης ή του εμβολιασμού της γρίπης, της ηλικίας και της ανοσοποιητικής κατάστασης (Levine *et al.*, 2016).

Ακόμη και όταν τα εμβόλια εποχικής γρίπης είναι αντιγονικά ασύμβατα με τους κυκλοφορόντες ιούς της γρίπης, ο εμβολιασμός μπορεί ακόμα να παρέχει μερική προστασία προκαλώντας διασταυρούμενες αντιδράσεις αντισωμάτων σε κυκλοφορούν στελέχη μέσω κοινών επιτόπων σε HA ή άλλες ιικές πρωτεΐνες (Levine *et al.*, 2016).

1.4. ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ

Η ανοσία των προστατευτικών αντισωμάτων κατά του ιού της γρίπης A μειώνεται σε 2-7 χρόνια λόγω της αντιγονικής μετατόπισης των επιφανειακών πρωτεϊνών του ιού. Η διάρκεια της ανοσολογικής προστασίας είναι πολύ μεταβλητή επειδή η αντιγονική εξέλιξη του ιού είναι ακανόνιστη (Woolthuis *et al.*, 2017).

Η πλειοψηφία των αντισωμάτων που προκαλούνται από φυσική λοίμωξη θα στοχεύσουν την HA, με μικρότερα επίπεδα ανταπόκρισης στην NA και σε άλλες εσωτερικές πρωτεΐνες

(Krammer,2019). Οι αποκρίσεις των αντισωμάτων αναστολής της αιμοσυγκολλητίνης της γρίπης (HAI) είναι το gold standard για την εκτίμηση της ανοσογονικότητας του εμβολίου IIV σαν προστατευτικό (Edwards *et al.*,2016).Πρόσφατα, καθορισμός των ουδέτερων απαντητικών αντισωμάτων (Ab) με την με τη μέθοδο αναστολής της αιμαγλουτινίνης (HI), είναι η πρότυπη μέθοδος για την αξιολόγηση της ανοσογονικότητας των κυκλοφορόντων εμβολίων γρίπης (Hyang Kim *et al.*,2016)(Levine *et al.*, 2016).

Το εύρος της απόκρισης στην HA που προκαλείται από φυσική λοίμωξη από τον ιό εξαρτάται από το ιστορικό έκθεσης του μολυσμένου ατόμου. Τα παιδιά συνήθως εμφανίζουν περιορισμένες αποκρίσεις σε σχέση με τους ενήλικες, οι οποίοι ενδέχεται - ανάλογα με το ιστορικό έκθεσής τους - να προκαλέσουν μια ευρύτερη απόκριση που περιλαμβάνει την επαγωγή αντισωμάτων σε ένα ιστορικό στέλεχος ιού στο οποίο έχουν εκτεθεί στο παρελθόν καθώς και στο στέλεχος του ιού που μολύνει (Krammer *et al.*, 2019).

Λόγω της σημασίας των HA-ειδικών αντισωμάτων για την ανοσοπροστασία, οι πολυκλωνικές αποκρίσεις σε αυτήν την πρωτεΐνη μελετήθηκαν νωρίς με τη χρήση διαφόρων μεθόδων, συμπεριλαμβανομένης της δοκιμασίας αναστολής της αιμοσυγκόλλησης και διαφορετικών μορφών προσδιορισμού εξουδετέρωσης. Συνήθως, θεωρείται ότι η πλειονότητα των αντισωμάτων που προκαλούνται από φυσική λοίμωξη θα στοχεύει την HA, με χαμηλότερα επίπεδα απόκρισης στην NA και στις εσωτερικές πρωτεΐνες. Στην πραγματικότητα, η φυσική λοίμωξη έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί ορομετατροπή σε μια μεγάλη πλειονότητα μολυσμένων ατόμων , όπως αξιολογείται από τον προσδιορισμό αναστολής αιμοσυγκόλλησης και άλλες δοκιμασίες όπως η ενζυμική ανοσοπροσοφνητική δοκιμασία (ELISA) και η δοκιμασία μικροεξουδετέρωση (Krammer *et al.*, 2019).Παρόλο που η μέτρηση της αντισωματικής απάντησης απέναντι στον ιό της γρίπης γίνεται με τη μέθοδο αναστολής αιμαγλουτινίνης, η οποία είναι σχετικά ισχυρή, υπάρχει ένα μικρό ποσοστό ατόμων που δεν παρουσιάζει ορομετατροπή , μετρούμενο με αυτή τη δοκιμασία (Krammer *et al.*, 2019).

Παρόλο που η επίτευξη τίτλων αντισωμάτων HAI ≥ 40 (θεωρούμενος προστατευτικός τίτλος) σχετίστηκε με 50% μείωση στην εμφάνιση γρίπης, άλλοι έχουν προτείνει έναν πολύ υψηλότερο τίτλο αντισωμάτων. Στους ενήλικες, τίτλοι HI ≥ 40 θεωρούνται προστατευτικοί ενώ στα παιδιά, ηλικίας 7-72 μηνών, έχουν προταθεί οι τίτλοι HI ≥ 110 (Hyang Kim *et al.*,2016). Πρόσφατες μελέτες σε παιδιά 6-36 μηνών, έχουν δείξει ότι τα T-κύτταρα και η ιντερφερόνη γ είναι πιο ευαίσθητοι δείκτες των απαντήσεων ειδικής μνήμης έναντι του ιού γρίπης σε οροαρνητικά παιδιά, σχέση με τους τίτλους HI (Hyang Kim *et al.*,2016).

Τέλος, είναι σημαντικό να έχουμε κατά νου ότι οι ανοσολογικές αποκρίσεις στον ιό της γρίπης HA και NA στον άνθρωπο, είναι πολύ περίπλοκες ως αποτέλεσμα προηγούμενης έκθεσης σε ιστορικά στελέχη του ιού, είτε με μόλυνση είτε με εμβολιασμό, που μπορεί να οδηγήσει σε

αποτύπωση. Τα περισσότερα παιδιά κάτω των 2 ετών είναι πιθανό να είχαν ήδη ανοσοαπόκριση έναντι του ιού της γρίπης. Επομένως, πρέπει να διακρίνουμε μεταξύ μιας *de novo* ανοσοαπόκρισης στον ιό της γρίπης σε αμόλυντο άτομο, και (τουλάχιστον μερική) ανάκληση της ανοσολογικής απόκρισης, η οποία επηρεάζεται σημαντικά από την προηγούμενη έκθεση και τα φαινόμενα αποτύπωσης ή / και ΟΑ (Krammer *et al.*, 2019).

Επομένως, η συνολική αξιολόγηση τόσο της κυτταρικής ανοσίας, όσο και των απαντήσεων από αντισώματα (Ab) εξουδετέρωσης είναι σημαντική για την αξιολόγηση της πιθανής προστασίας έναντι της γρίπης στα παιδιά (Hyang Kim *et al.*, 2016).

1.4.1. Αντισώματα έναντι αιμαγλουτινίνης (HA)

Το εύρος της απόκρισης στην HA που προκαλείται από φυσική λοίμωξη από τον ιό εξαρτάται από το ιστορικό έκθεσης του μολυσμένου ατόμου. Τα παιδιά συνήθως εμφανίζουν περιορισμένες αποκρίσεις σε σχέση με τους ενήλικες, οι οποίοι μπορεί, ανάλογα με το ιστορικό έκθεσής τους, να προκαλέσουν μια ευρύτερη απόκριση που περιλαμβάνει την επαγωγή αντισωμάτων σε ένα ιστορικό στέλεχος ιού στο οποίο έχουν εκτεθεί στο παρελθόν, καθώς και στο στέλεχος του ιού που μολύνει. Αυτό το εύρος αντισωματικής απάντησης μπορεί να παρατηρηθεί στα πλαίσια του τίτλου αναστολής αιμοσυγκόλλησης και μικροεξουδετέρωσης, αλλά είναι πιο εμφανές όταν αξιολογείται η δέσμευση αντισώματος στην HA (Krammer *et al.*, 2019). Η HA αποτελείται από δύο δομικά και λειτουργικά διακριτά πεδία: τη **μεταβλητή**, ανοσοεπικρατή περιοχή σφαιρικής κεφαλής (που σχηματίζεται από το κεντρικό τμήμα του HA1) και τη **συντηρημένη**, ανοσοϋποκείμενη περιοχή του στελέχους (που σχηματίζεται από τα καρβοξυλικά και αμινο-τερματικά του HA1 συν την εκτομή του HA2). Αντισώματα που συνδέονται με τον επικεφαλής τομέα του HA, τυπικά έχουν ισχυρή δραστηριότητα εξουδετέρωσης και συχνά έχουν δραστηριότητα αναστολής της αιμοσυγκόλλησης. Στοχεύουν σχετικά διακριτές αντιγονικές θέσεις, συμπεριλαμβανομένων των Sa, Sb, Ca1, Ca2 και Cb για H1 A, B, C, D και E για H3 (και τους βρόχους 120, 150 και 160 και την έλικα 190 για τον HA των ιών της γρίπης B. (Krammer *et al.*, 2019). Ωστόσο, ως αποτέλεσμα της αντιγονικής μετατροπής, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει σημαντική αναδιάταξη των N-συνδεδεμένων γλυκανών στην επικεφαλής περιοχή HA και επομένως, επηρεάζοντας την προστασία της γλυκάνης, πολλά από αυτά τα αντισώματα είναι ειδικά για το στέλεχος. Τα αντισώματα προς την περιοχή στελέχους του HA είναι ευρέως διαδεδομένα, αν και σε πολύ χαμηλά επίπεδα, και μπορούν να προκληθούν από μόλυνση από ιό σε κάποιο βαθμό (Krammer *et al.*, 2019).

1.4.2 Αντισώματα έναντι νευραμινιδάσης (NA)

Τα αντισώματα έναντι της δεύτερης γλυκοπρωτεΐνης επιφάνειας, της NA, προκαλούνται επίσης από φυσική μόλυνση, αν και συνήθως σε χαμηλότερα επίπεδα από τα αντισώματα έναντι της HA. Συνήθως μετρούνται χρησιμοποιώντας δοκιμασίες αναστολής νευραμινιδάσης ή ELISA. Η NA περιγράφεται ότι είναι ανοσοϋποκείμενη όταν παρουσιάζεται στο ανοσιακό σύστημα μαζί με την HA. Είναι γνωστό ότι τα αντισώματα κατά της NA μπορεί να είναι γενικά αντιδραστικά, τουλάχιστον εντός του υποτύπου Ιού. Ομοίως με τα ειδικά αντισώματα για HA, αντισώματα ειδικά για NA που προκαλούνται από φυσική μόλυνση φαίνεται να υπάρχουν για πολλές δεκαετίες (Krammer *et al.*, 2019).

1.4.3 Ανοσιακές αποκρίσεις βλεννογόνων

Οι επιφάνειες των βλεννογόνων του αναπνευστικού συστήματος είναι οι πύλες εισόδου των παθογόνων του αναπνευστικού, συμπεριλαμβανομένων των ιών της γρίπης. Αυτές οι επιφάνειες διαθέτουν πολλές φυσικές πρωτεΐνες άμυνας, όπως οι βλεννίνες, που έχουν αντιϊκές λειτουργίες και μπορούν να αλληλεπιδράσουν με αντισώματα. Οι τύποι των αντισωμάτων και οι τίτλοι των αντισωμάτων που βρίσκονται στις βλεννογονικές επιφάνειες είναι διαφορετικοί από εκείνους που βρίσκονται στον ορό.

Στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, κυριαρχούν τα αντισώματα IgG (λόγος IgG:IgA 2.5:1), τα οποία μεταφέρθηκαν εκεί πιθανώς μέσω ενός νεογνικού Fc υποδοχέα. Μπορεί να υποτεθεί ότι ο τίτλος αντισωμάτων στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα καθρεφτίζει αυτόν του πλάσματος (Krammer *et al.*, 2019).

Στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα κυριαρχούν τα IgA αντισώματα (λόγος IgG:IgA 1:3). Αυτά τα μόρια IgA παράγονται από κύτταρα του πλάσματος στο σχετιζόμενο με το βλεννογόνο λεμφοειδή ιστό, και στη συνέχεια μεταφέρονται ενεργά στις επιφάνειες του βλεννογόνου μέσω αλληλεπιδράσεων με τον πολυμερικό υποδοχέα ανοσοσφαιρίνης (Krammer *et al.*, 2019). Ωστόσο, θεωρείται ότι η απόκριση IgA του βλεννογόνου στοχεύει περίπου τα ίδια αντιγόνα με την απόκριση IgG, αλλά μπορεί να παράγει ευρύτερα αντιδραστικά αντισώματα, πιθανώς λόγω της αυξημένης διαθεσιμότητας που προκύπτει από την πολυμερική (κυρίως διμερή) φύση τους (Krammer *et al.*, 2019).

1.5 ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΙΟΥ ΓΡΙΠΗΣ

Ο εμβολιασμός είναι ο πιο αποτελεσματικός τρόπος πρόληψης της νόσησης από γρίπη, καθώς μπορεί να αποτρέψει τόσο το σύνδρομο πρωτοπαθούς γρίπης όσο και επιπλοκές της, όπως οξεία μέση ωτίτιδα (AOM) ή πνευμονία (Notrosen *et al.*, 2017). Τα εμβόλια λειτουργούν προσομοιώνοντας μια λοίμωξη και διεγείροντας το σώμα να παράγει αντισώματα ενάντια στην απειλή και ενεργοποιώντας άλλους αμυντικούς μηχανισμούς (Jefferson *et al.*, 2018). Τα εμβόλια της γρίπης είναι ασφαλή και αποτελεσματικά, και είναι σε χρήση για πάνω από 70 χρόνια στο γενικό πληθυσμό (Nunes *et al.*, 2018.) Η Καναδική Παιδιατρική Εταιρεία ενθαρρύνει τον ετήσιο εμβολιασμό κατά της γρίπης για όλα τα παιδιά ηλικίας \geq 6 μηνών (Moore *et al.*, 2018). Η Συμβουλευτική Επιτροπή για τις πρακτικές ανοσοποίησης (ACIP) του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) συνέστησε τον καθολικό εμβολιασμό έναντι της γρίπης από το 2010 ((Lafond *et al.*, 2013) Lafond *et al.*, 2013). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά ετήσιο εμβολιασμό, δίνοντας προτεραιότητα σε ομάδες υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων εγκύων γυναικών, παιδιών κάτω των 5 ετών, ηλικιωμένων και εκείνων με υποκείμενα νοσήματα (Moriarty *et al.*, 2014). Τα παιδιά ηλικίας 6 μηνών- 8 ετών που δεν είχαν λάβει προηγουμένως συνολικά ≥ 2 δόσεις οποιουδήποτε τρισθενούς ή τετραδύναμου εμβολίου γρίπης (οι δόσεις δεν χρειάζεται να ληφθούν στην ίδια περίοδο γρίπης) πριν από τον Ιούλιο κάθε σεζόν, χρειάζονται 2 δόσεις για την επερχόμενη σεζόν. Το διάστημα μεταξύ των 2 δόσεων πρέπει να είναι τουλάχιστον 4 εβδομάδες (Dugan *et al.*, 2017).

Η προσφορά του εμβολίου χρόνο παρά χρόνο, και όχι ετησίως, φαίνεται να επιτρέπει στους τίτλους των αντισωμάτων να πέσουν, και, συνεπώς, να μειώσουν τις αρνητικές παρεμβολές το επόμενο έτος (Shim *et al.*, 2018). Ωστόσο, με τη χρήση μαθηματικών μοντέλων, οι Shim *et al.*, (2018) κατάφεραν να δείξουν ότι ο ετήσιος εμβολιασμός είναι πιθανό να είναι μια προτιμώμενη στρατηγική έναντι του εμβολιασμού σε εναλλάξ χρονιές (Shim *et al.*, 2018). Ο ετήσιος εμβολιασμός μειώνει το ποσοστό προσβολής από τη γρίπη, και παρέχει ατομικά οφέλη ακόμη και με την παρουσία παρεμβολών εμβολίου, και τα άτομα που εμβολιάστηκαν σε προηγούμενη σεζόν είναι λιγότερο πιθανό να μολυνθούν εάν επιλέξουν να επανεμβολιαστούν σε μια τρέχουσα σεζόν (Shim *et al.*, 2018). Μάλιστα, η επίδραση της αυξημένης εμβολιαστικής κάλυψης ήταν πιο εμφανής στους νεότερους ενήλικες, ηλικίας 20-64 ετών, πιθανώς επειδή αυτή η ηλικιακή ομάδα έχει το χαμηλότερο ποσοστό εμβολιασμού, έτσι έχουν χαμηλότερη έμμεση προστασία από την ανοσία αγέλης, σε σχέση με άλλες ηλικιακές ομάδες (Shim *et al.*, 2018).

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου αλλάζει κάθε χρόνο, καθώς η σύνθεση του εμβολίου είναι αλλαγμένη και η πρόγνωση για τους ιούς της γρίπης που θα επικρατήσουν εκείνο το έτος δεν

είναι ιδανική (Moriarty *et al.*, 2014). Η ακριβής πρόβλεψη των αναδυόμενων στελεχών, ωστόσο, είναι ένα πολύπλοκο πρόβλημα λόγω της στοχαστικής φύσης της αντιγονικής διαδικασίας μετατόπισης (Agor *et al.*, 2018). Ακόμη και με αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά της γρίπης με εύρος από 30% έως 60%, ο εμβολιασμός της γρίπης αποτρέπει εκατομμύρια μολύνσεις και ιατρικές επισκέψεις και δεκάδες χιλιάδες νοσηλείες που σχετίζονται με τη γρίπη κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες (Dugan *et al.*, 2017). Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου μπορεί να ποικίλλει μεταξύ των εποχών της γρίπης και ανά τύπο ιού ή υπότυπο. Μελέτες έχουν δείξει μειωμένη αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι ιών A (H3N2) (30-40%), ελλείψει σημαντικής αντιγονικής μετατόπισης, σε σύγκριση με τους ιούς A (H1N1) και της γρίπης B (Dugan *et al.*, 2017). Αυτή η μείωση της αποτελεσματικότητας μπορεί να προκύψει, εν μέρει, από τον πολλαπλασιασμό των αυγών, τα οποία χρησιμοποιούνται για αναπαραγωγή ιού της γρίπης A (H3N2) που απαιτείται για τα περισσότερα προϊόντα εμβολίων κατά της γρίπης που διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας στις Ηνωμένες Πολιτείες. Για παράδειγμα, η προσαρμογή των τρεχόντων ιών A (H3N2) στα αυγά συνήθως καταλήγει σε απώλεια του μοτίβου N-συνδεδεμένης γλυκοζυλίωσης στα υπολείμματα 158-160 της πρωτεΐνης HA, η οποία βρίσκεται εντός ενός σημαντικού επιτόπου αντισώματος (Dugan *et al.*, 2017). Άλλοι παράγοντες που θα μπορούσαν επίσης να συμβάλουν στη μειωμένη αποτελεσματικότητα έναντι των ιών A (H3N2) περιλαμβάνουν το φυσικά εμφανιζόμενο, υψηλό επίπεδο γενετικής ποικιλομορφίας και τον ταχύ ρυθμό εξέλιξης αυτού του συγκεκριμένου υποτύπου και τροποποίηση της ανοσοαπόκρισης στο εμβόλιο λόγω προηγούμενης μόλυνσης ή εμβολιασμού (Dugan *et al.*, 2017).

Η αιμαγλουτινίνη (HA) και η νευραμινιδάση (NA) είναι οι επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες που εξελίσσονται και ανασυγκροτούνται, οδηγώντας σε αντιγονική μετάλλαξη (drift) και σε αντιγονική μετατροπή (shift) (Bouvier *et al.*, 2018). Τα εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της αιμοσυγκολλητίνης (HA) στις επιφάνειες των ιών της γρίπης έχουν θεωρηθεί ως ο κύριος ανοσοποιητικός μηχανισμός που παρέχει προστασία έναντι της λοίμωξης από τη γρίπη (Levine *et al.*, 2016). Για την ενίσχυση της αποτελεσματικής προστασίας που παρέχει το παρόν εγκεκριμένο εμβόλιο, τα αντιγόνα HA και NA του εμβολίου πρέπει να προέρχονται από ένα στέλεχος που είναι καλά εναρμονισμένο με το στέλεχος της γρίπης που κυκλοφορεί. Αυτό θα εξασφαλίσει ότι τα αντισώματα που δημιουργούνται θα προστατεύουν από μόλυνση από το συγκεκριμένο στέλεχος (Khurana *et al.*, 2018). Επειδή πολλά στελέχη της γρίπης βρίσκονται σε συνεχή κυκλοφορία, το εποχικό εμβόλιο γρίπης παράγεται και χορηγείται ετησίως για να προστατεύει έναντι των τριών / τεσσάρων στελεχών της γρίπης που αναμένεται να είναι τα πιο διαδεδομένα του τρέχοντος έτους. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας διενεργεί ετήσιες συναντήσεις κάθε Φεβρουάριο και Σεπτέμβριο για να καθιερώσει τη σύσταση του εμβολίου για

την επερχόμενη σεζόν στα βόρεια και νότια ημισφαίρια (Bednarska *et al.*, 2016). Για την ενημέρωση των εμβολίων, εργαστήρια που συμβάλλουν στον Παγκόσμιο Σύστημα Παρακολούθησης και Απόκρισης της Γρίπης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας παρακολουθούν τους αντιγονικούς φαινοτύπους των ιών που κυκλοφορούν όλο το χρόνο. Τα στελέχη εμβολίων επιλέγονται εν αναμονή της επερχόμενης σεζόν γρίπης ώστε να υπάρχει επαρκής χρόνος παραγωγής (Agor *et al.*, 2018). Μια αναντιστοιχία μεταξύ στελεχών εμβολίου και κυρίαρχων στελεχών κατά την περίοδο της γρίπης μπορεί να μειώσει σημαντικά την αποτελεσματικότητα του εμβολίου (Agor *et al.*, 2018). Η ακριβής πρόβλεψη της πορείας των κυκλοφορούντων στελεχών στον πληθυσμό δεν είναι εύκολη υπόθεση για δύο λόγους :

- 1) πολλαπλά στελέχη φέρουν διαφορετικούς συνδυασμούς συνυπαρχόντων μεταλλάξεων και σε κάποιο βαθμό ανταγωνίζονται μεταξύ τους για ευαίσθητους ξενιστές,
- 2) ο αντιγονικός χαρακτηρισμός από τους αντιορούς του κουνάβιου είναι διαφορετικός από τον αντίστοιχο μετεμβολιαστικό αντιορό του ανθρώπου, επειδή οι άνθρωποι και τα κουνάβια έχουν διαφορετικά ανοσιακά συστήματα, καθώς επίσης και διαφορετικό ιστορικό προηγούμενης έκθεσης στον ιό της γρίπης (Agor *et al.*, 2018).

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου αντανακλά <<πόσο καλά δουλεύει το εμβόλιο>> σε πραγματικό περιβάλλον. Τέτοιες εκτιμήσεις λαμβάνονται από μελέτες παρατήρησης, όπως μελέτες ασθενών-μαρτύρων και μελέτες κοορτής (Campbell *et al.*, 2018) (Tam *et al.*, 2018). Αυτές υπόκεινται σε πιθανά σφάλματα πιο συχνά σε σχέση με τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (Campbell *et al.*, 2018). Πολλές πρόσφατες μελέτες παρατήρησης χρησιμοποίησαν σχεδιασμό μελέτης αρνητικής δοκιμής (στην οποία ο χαρακτηρισμός ασθενών/μαρτύρων μεταξύ των συμμετεχόντων με οξεία αναπνευστική ασθένεια, είναι με βάση τα αποτελέσματα των εξετάσεων της γρίπης), προκειμένου να ελέγξει τα σφάλματα, τα οποία προκύπτουν όταν συγκρίνονται τα αποτελέσματα μεταξύ εμβολιασμένων και μη εμβολιασμένων πληθυσμών (Campbell *et al.*, 2018).

Οι συνθέσεις εμβολιασμού της γρίπης στο Βόρειο και Νότιο Ημισφαίριο εξετάζονται και ενημερώνονται ανάλογα με τις ανάγκες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) μέσω ενός παγκόσμιου συστήματος παρακολούθησης και απόκρισης (Agor *et al.*, 2018). Κάθε χρόνο, οι κατασκευαστές εμβολίων υποβάλλουν συμπληρωματικά στελέχη του ιού ώστε να αναβαθμίσουν τα εμβόλια (Khurana *et al.*, 2018). Η αντιγονική χαρτογράφηση χρησιμοποιείται τελευταία για την ανάλυση των παγκόσμιων δεδομένων που προκύπτουν από το Δίκτυο Επιτήρησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για τη γρίπη, ως μέρος της διαδικασίας επιλογής στελεχών για το εμβόλιο της γρίπης (Agor *et al.*, 2018).

Σε οποιοδήποτε δεδομένο έτος, η συγκεκριμένη επιλογή στελεχούς για το εμβόλιο παίζει σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας του εμβολίου και έτσι είναι

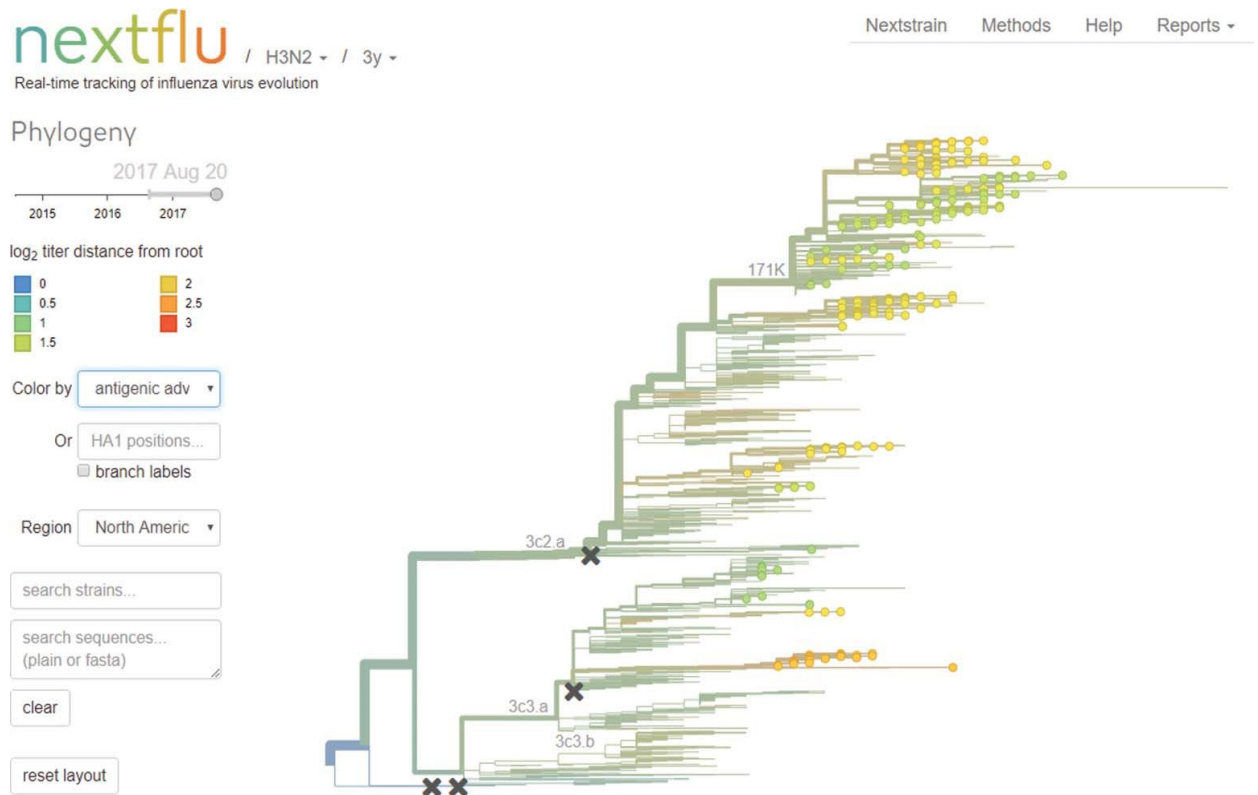
κρίσιμης σημασίας να αναπτυχθούν εργαλεία για την ανάλυση της συνεχιζόμενης εξέλιξης της γρίπης (Agor *et al.*, 2018). Ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο για την οπτικοποίηση της εξέλιξης της γρίπης ονομάζεται *φυλογενετικό δέντρο ή εξελικτικό δέντρο*. Σε γενικές γραμμές, αυτά τα διαγράμματα δείχνουν συμπερασματικές εξελικτικές σχέσεις μεταξύ βιολογικών οντοτήτων με βάση ομοιότητες και διαφορές στα γενετικά τους χαρακτηριστικά. Κάθε κόμβος φύλλων στο δέντρο αντιπροσωπεύει ένα είδος, κάθε άκρο υποδηλώνει μια σχέση μεταξύ δύο γειτονικών ειδών και το μήκος μιας άκρης δείχνει την εξελικτική απόσταση μεταξύ των ειδών (Agor *et al.*, 2018). Μια άλλη μέθοδος για την απεικόνιση της εξέλιξης της γρίπης είναι μέσω *αντιγονικής χαρτογραφίας ή αντιγονικών χαρτών* (Agor *et al.*, 2018). Η αντιγονική χαρτογραφία χρησιμοποιείται επί του παρόντος για την ανάλυση των παγκόσμιων δεδομένων από το δίκτυο παρακολούθησης της γρίπης του ΠΟΥ ως μέρος της διαδικασίας επιλογής στελεχών εμβολίου κατά της γρίπης (Kumar *et al.*, 2018).

Στόχος είναι να μειωθούν οι αναντιστοιχίες μεταξύ των στελεχών του εμβολίου και των κυρίαρχων κυκλοφορούντων τύπων του ιού (Kumar *et al.*, 2018). Αυτή η συμπληρωματική αλλαγή στελεχών εγκρίνεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Φαρμάκων (FDA), πριν το εμβόλιο κυκλοφορήσει στην αγορά (Khurana *et al.*, 2018).

Τα τρέχοντα εγκεκριμένα εποχιακά εμβόλια γρίπης είναι διαθέσιμα με τη μορφή αδρανοποιημένων, ζωντανών εξασθενημένων και ανασυνδυασμένα-ΗΑ εμβολίων (Zhou *et al.*, 2018).

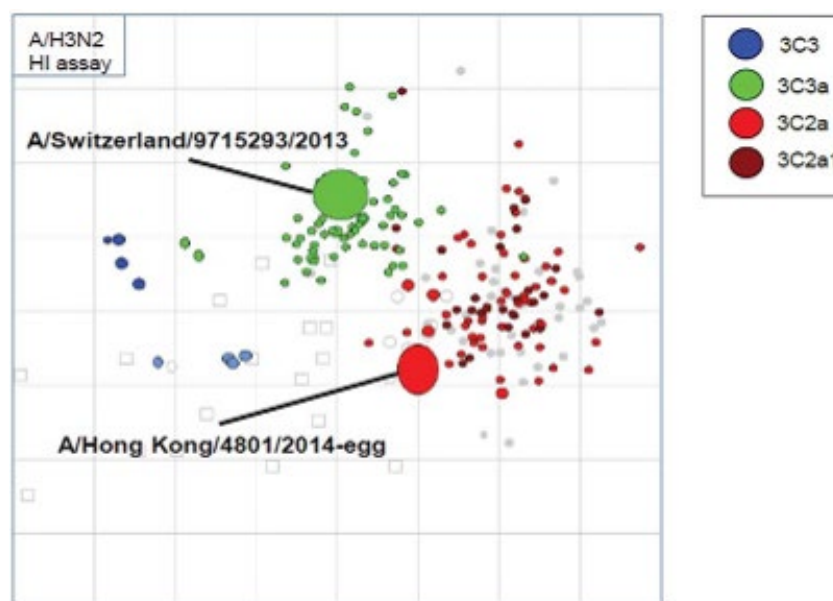
Τα ελάχιστα επιθυμητά χαρακτηριστικά ενός καθολικού εμβολίου: να είναι $\geq 75\%$ αποτελεσματικό στην πρόληψη της συμπτωματικής λοίμωξης από τη γρίπη, να παρέχει ευρεία προστασία από την αιμοσυγκολλητίνη (ΗΑ) ομάδας I και II των ιών γρίπης τύπου A, και να παρέχει προστασία που συνεχίζεται για τουλάχιστον ένα έτος (Petrie, 2018). Αυτά τα επιθυμητά χαρακτηριστικά παρέχουν σαφείς στόχους για την ανάπτυξη νέων εμβολίων, αλλά επισημαίνουν τα σημερινά κενά στις γνώσεις και στους τομείς όπου η κατανόηση των σημερινών εμβολίων κατά της γρίπης θα είναι σημαντική (Petrie, 2018), (Zhou *et al.*, 2018).

Σχήμα 1. : Φυλογενετικό δέντρο της γρίπης



Πηγή: Agor JK, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2018

Σχήμα 2.: Παράδειγμα αντιγονικής χαρτογράφησης κυκλοφορόντος στελέχους A (H3NA) το έτος 2017-2018, θεωρημένο από τον ΠΟΥ



Πηγή :Agor JK, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2018

1.5.1 Τύποι εμβολίων

Τα εμβόλια γρίπης ταξινομούνται γενικά σε 2 μεγάλες ομάδες: εμβόλια αδρανοποιημένου ιού (IIV) και εμβόλια ζώντων εξασθενημένων ιών (LAIV). Γενικά στην Ευρώπη, με εξαίρεση τη Ρωσία και πρόσφατα ορισμένες άλλες χώρες, όπως το Ηνωμένο Βασίλειο και η Γερμανία, τα απενεργοποιημένα εμβόλια γρίπης έχουν μεγαλύτερη κλινική εφαρμογή (R. Ortiz de Lejarazu *et al.*, 2015). Τα περισσότερα από τα εμβόλια που χρησιμοποιούνται σε ευρωπαϊκές χώρες με καθορισμένα προγράμματα εμβολιασμού, χρησιμοποιούν απενεργοποιημένα εμβόλια σε οποιαδήποτε από τις συνθέσεις τους: εμβόλια με ολόκληρο ιό, διαιρεμένο ή υπομονάδες του. Γενικά, όλα έχουν ηλικιακό εύρος χρήσης, από 6 μήνες ζωής και μετά με ορισμένες εξαιρέσεις (R. Ortiz de Lejarazu *et al.*, 2015).

Το IIV, το οποίο εισήχθη και εγκρίθηκε τη δεκαετία του 1940, είναι το πιο κοινό εμβόλιο για τη θεραπεία λοιμώξεων από τον ιό της γρίπης. Τα IIV παράγονται με ταυτόχρονη μόλυνση εμβρυοποιημένων αυγών κοτόπουλου με το στέλεχος που συνιστάται ετησίως από τον ΠΟΥ (υποψήφιος ΠΟΥ) και έναν ιό υψηλής ανάπτυξης, όπως το A / Puerto Rico / 8/1934 H1N1 (PR8) (Blanco-Lobo *et al.*, 2018). Στις 2-3 μέρες μετά τη μόλυνση, ο επιθυμητός ιός 6: 2, που περιέχει τα ιικά τμήματα HA και NA που ο WHO συνέστησε για το κυκλοφορούν στέλεχος, και τη ραχοκοκαλιά του ιού υψηλής ανάπτυξης, επιλέγεται με ενίσχυση της παρουσίας αντισωμάτων εξουδετέρωσης κατά των HA και NA του ιού υψηλής ανάπτυξης (Blanco-Lobo *et al.*, 2018). Στη συνέχεια, ο ιός συμπυκνώνεται, καθαρίζεται και, κατόπιν απενεργοποιείται με φορμαλδεΰδη ή β-προπιολακτόνη. Μέσω αυτού του μηχανισμού, το εμβόλιο διατίθεται ως ένα σύνολο χημικά διαταραγμένου ιού ή καθαρού πρωτεϊνικού σκευάσματος, ενώ και τα δύο χορηγούνται με ενδομυϊκή ένεση (Blanco-Lobo *et al.*, 2018).

Τα εμβόλια γρίπης που κυκλοφορούν σήμερα, για μη πανδημική χρήση, είναι τρισθενή ή τετρασθενή. Τα τρισθενή εμβόλια περιέχουν 3 συνολικά στελέχη: 2 στελέχη ιού τύπου A (ένα H1N1 και ένα H3N2) καθώς και 1 στέλεχος γενεαλογικής ιού τύπου B, ενώ τα τετραδύναμα εμβόλια γρίπης περιέχουν ένα επιπλέον στέλεχος ιού τύπου B γενεαλογίας (Rotrosen *et al.*, 2017) Έτσι, τα τετραδύναμα εμβόλια γρίπης αναπτύχθηκαν ώστε να περιλαμβάνουν και τις δύο γενεαλογίες γρίπης B (Victoria και Yamagata) που κυκλοφορούν επί του παρόντος σε ανθρώπους (Rotrosen *et al.*, 2017).

Υπάρχουν τέσσερις τύποι εμβολίων γρίπης που διατίθενται σήμερα παγκοσμίως.

1. Αδρανοποιημένα εμβόλια ολόκληρου του ιού, τα οποία αποτελούνται από ολόκληρους τους ιούς που έχουν «σκοτωθεί» ή απενεργοποιηθεί, έτσι ώστε να μην είναι μολυσματικοί, αλλά να διατηρήσουν τις αντιγονικές τους ιδιότητες.

2. Αδρανοποιημένα εμβόλια υπομονάδας, τα οποία κατασκευάζονται από τα επιφανειακά αντιγόνα (H και N) μόνο.

3. Αδρανοποιημένα εμβόλια σπλιτ-ισσωμάτων στα οποία η ιϊκή δομή διασπάται από έναν παράγοντα. Αυτά τα εμβόλια περιέχουν τόσο επιφανειακά όσο και εσωτερικά αντιγόνα του ιού.

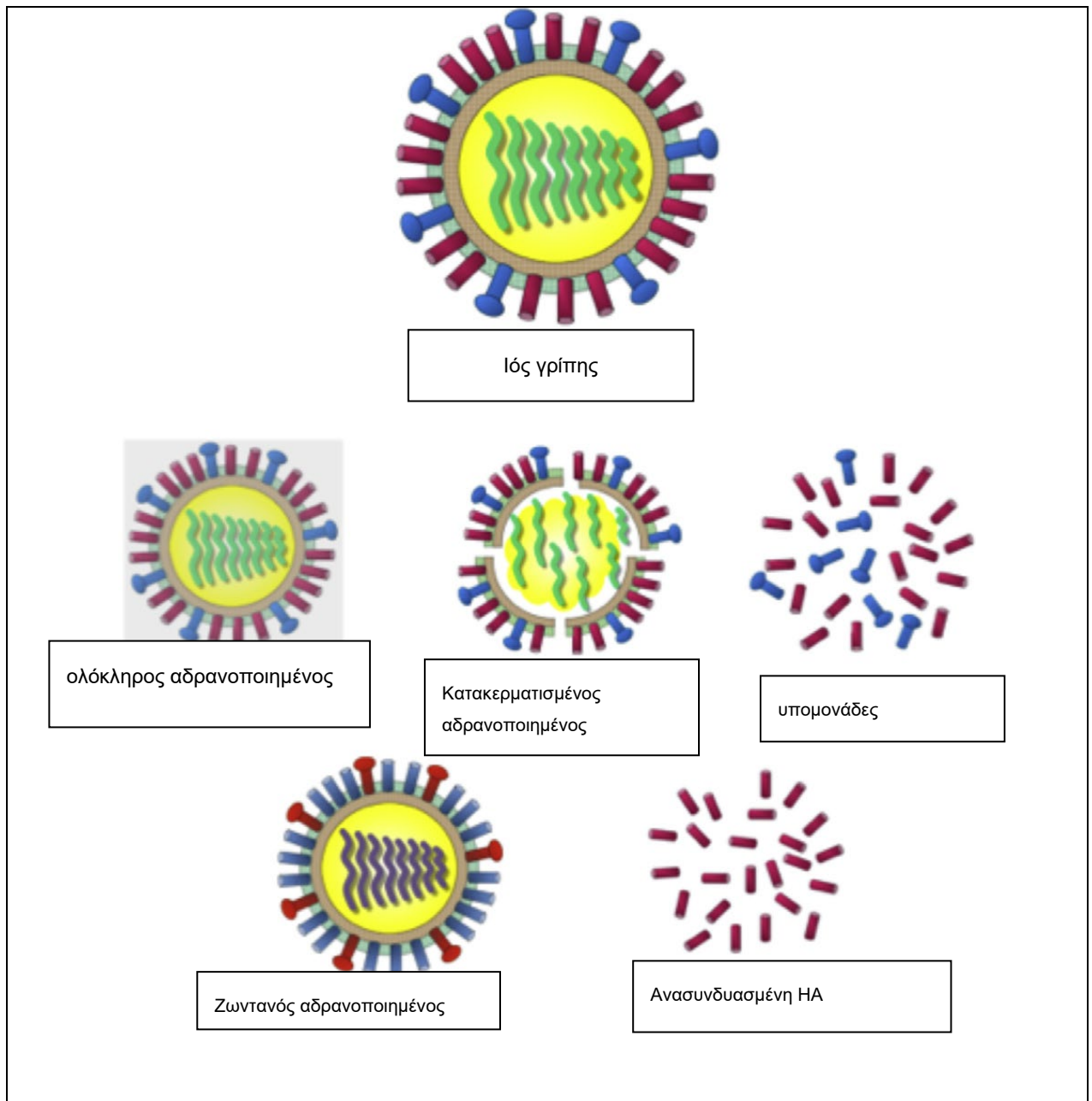
4. Ζωντανά εξασθενημένα, ψυχρά προσαρμοσμένα εμβόλια. Ο ιός στο εμβόλιο αυτό μπορεί να πολλαπλασιαστεί μόνο στις ψυχρότερες ρινικές διόδους και χορηγείται ενδορινικά (Jefferson *et al.*, 2018).

Πίνακας 2 .Τύποι εμβολίου της γρίπης, σύνθεση και ιδιότητες

Τύποι εμβολίου γρίπης		
Τύπος	Σύνθεση	Ιδιότητες
Ανενεργά		
1 ^{ης} γενιάς	Ολόκληρος ιός	Μεγαλύτερη ανοσογονικότητα, περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες
2 ^{ης} γενιάς	Κατακερματισμένοι ιοί	Λιγότερο αντιδραστικά, λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες
3 ^{ης} γενιάς	Ϊικές υπομονάδες: Αιμοσυγκολλητίνη και νευραμινιδάση	καθαρό
4 ^{ης} γενιάς	Ενισχυμένος τετρασθενές ενδοδερμικός ιός	Αύξηση ανοσογονικότητας ή φάσματος προστασίας
Εξασθενημένο	Προσαρμοσμένο στο κρύο Αναδιάταξη με την A/nn Arbor Αναδιάταξη με το Λένινγκραντ	Αυξημένη κυτταρική και χυμική απόκριση IgA

Πηγή: R. Ortiz de Lejarazu, S. Tamames / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(7):480–490

Σχήμα 3. Σύνθεση κυκλοφορούντων εμβολίων γρίπης



Πηγή: Zhou F., *Current Opinion in Immunology*, 2018

Τα απενεργοποιημένα εμβόλια προκαλούν κυρίως προστατευτικά αντισώματα έναντι αντιγονικών επιτόπων της HA (Kumar *et al.*, 2018). Τα σκευάσματα με κατακερματισμένους ιούς και υπομονάδες ιών χρησιμοποιούνται συχνότερα από τα άλλα σκευάσματα, και αμφότερα προκαλούν συγκρίσιμη ανοσία (Kumar *et al.*, 2018). Ανάλογα με τη διαδικασία καθαρισμού, αυτό έχει ως αποτέλεσμα παρασκευάσματα που περιέχουν μέρη της ιογενούς μεμβράνης που φέρουν HA και NA (εμβόλιο split virus) ή σχεδόν καθαρά

παρασκευάσματα γλυκοπρωτεΐνης (HA) (εμβόλιο υπομονάδας) (Krammer *et al.*, 2019). Το μεγαλύτερο μέρος του ιϊκού RNA απομακρύνεται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας καθαρισμού, το οποίο οδηγεί σε μειωμένη αντιδραστικότητα αλλά μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένη ανοσογονικότητα (Krammer *et al.*, 2019). Το σκεύασμα με ολόκληρο τον ιό έχει προτιμηθεί λιγότερο λόγω πιθανής συσχέτισης με αυξημένη αντιδραστικότητα. Στις ΗΠΑ, τα αδρανοποιημένα εμβόλια εγκρίνονται από την ηλικία των 6 μηνών, και τα σκευάσματα rHA εγκρίνονται για άτομα 18 ετών και άνω (Kumar *et al.*, 2018).

Τα ανασυνδυασμένα εμβόλια έχουν αδειοδοτηθεί πρόσφατα στην κυκλοφορία, αλλά έχουν μελετηθεί εκτενώς σε ανθρώπινες κλινικές δοκιμές. Καθώς περιέχουν μόνο HA, η ανοσιακή απάντηση στοχεύει μόνο στην HA. Αυτά τα εμβόλια περιέχουν μεγαλύτερη ποσότητα HA από αυτά με υπομονάδες ιού/κατακερματισμένους ιούς, αλλά είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η HA εκφράζεται σε κύτταρα εντόμων και περιέχει μικρότερη ποσότητα γλυκανών. Παρ'όλα αυτά, έχει αποδειχθεί ότι η αντισωματική απάντηση σε αυτά τα ανασυνδυασμένα εμβόλια είναι τουλάχιστον συγκρίσιμη με εκείνη που προκαλείται από εμβόλια ολόκληρου απενεργοποιημένου ιού ή εμβόλια κατακερματισμένων ιών ή υπομονάδων (Krammer *et al.*, 2019).

Στις ΗΠΑ, διατίθενται δύο τύποι εμβολίων κατά της γρίπης για χρήση στα παιδιά: ζωντανό εξασθενημένο εμβόλιο γρίπης (LAIV) και απενεργοποιημένο (αδρανοποιημένο) εμβόλιο γρίπης (IIV). Από την περίοδο 2012-2013, και τα δύο εμβόλια περιείχαν 3 ιούς της γρίπης και πρέπει να χορηγούνται ετησίως (Lafond *et al.*, 2013). Συγκεκριμένα, περιείχαν έναν ιό A (H1N1), άλλον έναν ιό A (H3N2) και έναν B ιό. Οι ιοί της γρίπης B αποτελούνται από 2 γενεαλογίες (Βικτώρια και Γιαμαγκάτα), οι οποίοι κυκλοφόρησαν τις περισσότερες εποχές από τη δεκαετία του 1980, γενικά με 1 γενεά να κυριαρχεί (Campbell *et al.*, 2018). Τα τετραδύναμα εμβόλια εγκρίθηκαν για πρώτη φορά στις Ηνωμένες Πολιτείες για χρήση κατά την περίοδο 2013-2014 (Rotrosen *et al.*, 2017), περιέχουν ιό γρίπης B από κάθε γενεαλογία, και ως εκ τούτου προορίζονται να παρέχουν ευρύτερη προστασία από τους ιούς B που κυκλοφορούν (Campbell *et al.*, 2018). Το εμβόλιο ζωντανού εξασθενημένου ιού γρίπης αποτελείται από ζωντανούς εξασθενημένους ιούς της γρίπης και χορηγείται ενδορινικά. Το απενεργοποιημένο εμβόλιο γρίπης περιέχει καθαρισμένη πρωτεΐνη αδρανοποιημένων (θανατωμένων) ιών και χορηγείται μέσω ενδομυϊκής ένεσης. Επί του παρόντος, τα αδρανοποιημένα παρασκευάσματα εμβολίων έχουν άδεια χρήσης σε παιδιά ηλικίας ≥ 6 μηνών, ενώ το LAIV έχει άδεια χρήσης για παιδιά ≥ 2 ετών (Lafond *et al.*, 2013). Από την σεζόν 2017-18, τόσο τα τρισθενή, όσο και τα τετραδύναμα εμβόλια γρίπης είναι ακόμα διαθέσιμα. Δεν γίνονται προτάσεις βάσει προτίμησης για οποιοδήποτε συγκεκριμένο προϊόν (Campbell *et al.*, 2018).

Το πρώτο έτος που ένα παιδί κάτω των 9 ετών λαμβάνει εμβόλιο γρίπης (είτε IIV, είτε LAIV), απαιτούνται δύο δόσεις με διαφορά τουλάχιστον 4 εβδομάδων. Εάν ένα παιδί κάτω των 9 ετών έχει λάβει τουλάχιστον μία δόση οποιοδήποτε εμβολίου κατά της γρίπης στο παρελθόν, απαιτείται μόνο μία δόση αυτή τη σεζόν. Τα παιδιά ηλικίας ≥ 9 ετών και οι ενήλικες χρειάζονται μόνο μία δόση κάθε χρόνο (Moore *et al.*, 2018).

Οι κλινικές δοκιμές και η παρακολούθηση μετά τη χορήγηση άδειας έχουν δείξει ότι τα IIV είναι εξαιρετικά ασφαλή. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με IIV σε όλες τις ηλικιακές ομάδες είναι οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, όπως πόνος ή ευαισθησία στο σημείο αυτό, ερυθρότητα και πρήξιμο ή σκλήρυνση (Rotrosen *et al.*, 2017). Στα παιδιά, οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης καθώς και ο πυρετός είναι οι πιο συχνές ανησυχίες για την ασφάλεια των IIV και τείνουν να είναι ήπιες και βραχύβιες (Rotrosen *et al.*, 2017). Συστηματικά συμπτώματα, όπως πονοκέφαλος, μυαλγία, αδιαθεσία και κόπωση μπορεί επίσης να εμφανιστούν, καθώς και ευερεθιστότητα και υπνηλία μεταξύ των μικρότερων παιδιών (Campbell *et al.*, 2018).

1.5.1.2. Τρισθενή αδρανοποιημένα εμβόλια (TIV)

Τα ετήσια τρισθενή εμβόλια γρίπης (TIV) περιέχουν δύο στελέχη ιού γρίπης A (H1N1 και H3N2) και μόνο έναν ιό γρίπης B (Tisa *et al.*, 2016). Τα εμβόλια ολόκληρου του ιού παρασκευάζονται από εμβρυοποιημένα αυγά κοτόπουλου, εμβολιασμένα με ιό, ακολουθούμενα από χημικά στάδια απενεργοποίησης και καθαρισμού. Τα εμβόλια κατακερματισμένων ιών παρασκευάζονται με θεραπεία σωματιδίων ιού γρίπης με διαιθυλαιθέρα ή απορρυπαντικό (π.χ., δεοξυχολικό αμμώνιο), το οποίο διαχωρίζει τον ιικό φάκελο λιπιδίων εκθέτοντας όλες τις ιικές πρωτεΐνες. Τα εμβόλια υπομονάδας περιέχουν πρωτεΐνες HA και NA και παρασκευάζονται εφαρμόζοντας περαιτέρω στάδια καθαρισμού με απορρυπαντικά ή διαιθυλαιθέρα. Εγκρίθηκε πρόσφατα ένα ανασυνδυασμένο εμβόλιο υπομονάδας βασισμένο σε HA (rHA), και αυτό το εμβόλιο έδειξε υψηλότερα ποσοστά ορομετατροπής σε υγιείς ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων ηλικιωμένων ενηλίκων, σε σύγκριση με ένα μη ανασυνδυασμένο εμβόλιο TIV (Kumar *et al.*, 2018). Η αποτελεσματικότητα των TIV εξαρτάται επομένως από τον βαθμό αντιστοίχισης μεταξύ του στελέχους εμβολίου και των κυκλοφορούντων ιογενών στελεχών (Tisa *et al.*, 2016). Τα παλαιότερα TIV αναπτύχθηκαν πριν από περισσότερα από 40 χρόνια, και ήταν μονοσθενή προϊόντα που περιέχουν έναν ολόκληρο νεκρό ιό, κυρίως τύπου A (Esposito *et al.*, 2011). Το απενεργοποιημένο εμβόλιο γρίπης έχει χρησιμοποιηθεί στις Ηνωμένες Πολιτείες από το 1945 και από τη δεκαετία του 1960 στην Ευρώπη. Το απενεργοποιημένο εμβόλιο γρίπης συνιστάται

ετησίως για όλους τους ηλικίες των 6 μηνών στις Ηνωμένες Πολιτείες (Moriarty *et al.*,2014). Ωστόσο, η μη ικανοποιητική ασφάλεια και ανεκτικότητα αυτών των σκευασμάτων οδήγησε στην αντικατάστασή τους από εμβόλια διαχωρισμένου ιού και υπομονάδων, και τα περισσότερα από τα επί του παρόντος εγκεκριμένα TIVs είναι εμβόλια με διαχωρισμένο ιό (Esposito *et al.*,2011). Η δόση του IIV που χορηγείται ενδομυϊκά (IM) είναι 0,5 mL, ανεξάρτητα από την ηλικία, εκτός από το παιδικό βοηθητικό TIV, για το οποίο η δόση είναι 0,25 mL IM (Moore *et al.*, 2018).

1.5.1.3 Τετρασθενή αδρανοποιημένα εμβόλια (QIV)

Δύο διαφορετικά στελέχη του ιού της γρίπης B μπορούν να κυκλοφορούν ταυτόχρονα κατά τη διάρκεια της σεζόν της γρίπης. Επομένως, η προσθήκη δεύτερου στελέχους B στα εμβόλια γρίπης αυξάνει την πιθανότητα επίτευξης επαρκούς προστασίας έναντι της νόσησης από γρίπη τύπου B. Τα συμβατικά TIV, που περιέχουν μόνο ένα στέλεχος B, έδειξαν περιορισμένη ικανότητα να επάγουν αποτελεσματική προστασία όταν εμφανίστηκαν μεγάλες ή μικρές αναντιστοιχίες μεταξύ του συστατικού εμβολίου της γρίπης B και των κυκλοφορούντων στελεχών (Tisa *et al.*, 2016).

Μια στρατηγική για την αύξηση της προστασίας κατά της γρίπης θα ήταν η παροχή τετραδύναμου εμβολίου γρίπης (QIV). Το QIV έχει και τις 4 γενεαλογίες γρίπης, συμπεριλαμβανομένου ενός δεύτερου στελέχους, του ιού της γρίπης B, έτσι ώστε να ελαχιστοποιήσει την πιθανότητα αναντιστοιχίας μεταξύ των εμβολίων και των κυκλοφορούντων στελεχών (Yang *et al.*,2016). Ωστόσο, η αυξημένη περιεκτικότητα αντιγόνου του QIV θα μπορούσε επίσης να αυξήσει τις πιθανότητες αντιγονικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών (Yang *et al.*,2016).

Τα τελευταία χρόνια, δύο QIVs, ένα αδρανοποιημένο εμβόλιο και ένα ζωντανό εξασθενημένο εμβόλιο, έχουν αναπτυχθεί και αδειοδοτηθεί για ανθρώπινη χρήση βάσει των καλών προφίλ ασφάλειας, ανεκτικότητας και ανοσογονικότητας που αποδεικνύονται κατά τη διάρκεια ολόκληρης της ερευνητικής διαδικασίας πριν από την κυκλοφορία (Tisa *et al.*, 2016).

Η αναλογία κόστους-αποτελεσματικότητας του QIV σε σχέση με το TIV μελετήθηκε σε έρευνα της Ταιβάν, όπου φάνηκε ότι μειώθηκε ο αριθμός των κρουσμάτων γρίπης κατά 529.874, ο αριθμός των ιατρικών επισκέψεων κατά 476.886, ο αριθμός των επιπλοκών κατά 60.387, ο αριθμός των νοσηλειών για επιπλοκές κατά 8.126 και ο αριθμός των θανάτων κατά 3.590, σε σύγκριση με το TIV (Yang *et al.*,2016). Επιπρόσθετα, το μειωμένο κόστος αντιμετώπισης επιπλοκών που σχετίζονται με τη γρίπη, ως αποτέλεσμα του QIV, θα αντισταθμίσει επίσης εν μέρει το αυξημένο κόστος του QIV σε σύγκριση με το TIV (Yang *et al.*,2016).

1.5.1.4. Ζων εξασθενημένος ιός εμβολίου (Live-attenuated influenza vaccines, LAIV)

Το ενδορρινικό εμβόλιο με ζωντανό εξασθενημένο ιό (LAIV) είναι ένα εμβόλιο που κυκλοφόρησε στην αγορά για πρώτη φορά το 2003, εγκεκριμένο από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) σε μορφή ρινικού ψεκασμού και υιοθετήθηκε γρήγορα από παιδίατρους και ασθενείς λόγω της ευκολίας χορήγησης και της αποτελεσματικότητάς του (Fogel *et al.*, 2017), (Moriarty *et al.*, 2014). Τα στελέχη του ιού της γρίπης στο LAIV εξασθενούν, έτσι ώστε να μην προκαλούν κλινική νόσο. Είναι προσαρμοσμένα στο κρύο και ευαίσθητα στη θερμοκρασία, έτσι ώστε να αναπαράγονται κυρίως στον ρινικό βλεννογόνο, παρά στην κατώτερη αναπνευστική οδό (Tam *et al.*, 2018). Το LAIV ήταν διαθέσιμο ως τρισθενές εμβόλιο μέχρι την περίοδο 2012-13, ενώ ένα τετρασθενές σκεύασμα εγκρίθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2012 και ήταν διαθέσιμο για πρώτη φορά την περίοδο 2013-14 (Campbell *et al.*, 2018), (Tam *et al.*, 2018). Επικαιροποιείται κάθε χρόνο, όπως το απενεργοποιημένο εμβόλιο που παράγεται στα αυγά όρνιθας, και δεν περιλαμβάνει συντηρητικά. Το εμβόλιο συνιστάται για υγιή παιδιά και μη εγκύους ενήλικες ηλικίας μεταξύ 2 και 49 ετών, και μεταξύ 2 ετών και 17 ετών στην Ευρώπη (Moriarty *et al.*, 2014). Το LAIV δεν διαθέτει άδεια χρήσης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών λόγω ενός μικρού, αλλά σημαντικού, αυξημένου ποσοστού συριγμού 2 έως 4 εβδομάδων μετά τον εμβολιασμό που παρατηρείται σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα (Moore *et al.*, 2018). Σε σύγκριση με το IIV, το LAIV είναι πιο ακριβό και έχει μικρότερη διάρκεια ζωής. Ωστόσο, το πρακτικό πλεονέκτημα του LAIV, έναντι του IIV είναι ότι τα παιδιά που αποφεύγουν τη βελόνα μπορεί να έχουν την τάση να δέχονται το ρινικό εκνέφωμα, με αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά εμβολιασμού (Smith *et al.*, 2016). Ένα εύρος αποτελεσματικότητας για το LAIV στην πρόληψη εργαστηριακής / καλλιεργημένης επιβεβαιωμένης ασθένειας γρίπης βρέθηκε να κυμαίνεται μεταξύ 72-82% (Moriarty *et al.*, 2014).

Προσπαθώντας να ομοιάσει τη φυσική λοίμωξη, η ενδορινική χορήγηση ζώντων εξασθενημένων ιών μπορεί να προκαλέσει απόκριση από τους βλεννογόνους, συστηματική χυμική και κυτταρική ανοσιακή απόκριση (Esposito *et al.*, 2007). Αυτό οδηγεί σε καλύτερη προστασία, από αυτή που προκαλεί η ενδομυϊκή χορήγηση εμβολίων, καθώς η τελευταία δεν επικαλείται ανοσία από βλεννογόνους (Esposito *et al.*, 2007). Με αυτή την προϋπόθεση, από το 1960, έχουν γίνει ποικίλες προσπάθειες για την ανάπτυξη ενός εμβολίου γρίπης με ζωντανούς ιούς που μπορεί να εφαρμοστεί στο βλεννογόνο του αναπνευστικού (Esposito *et al.*, 2007). Η καλύτερη λύση σε αυτή την υπόθεση είναι η ανάπτυξη εμβολίου βασισμένου σε ιούς προσαρμοσμένους στο κρύο, οι οποίοι, εξαιτίας της ευαισθησίας τους στη θερμοκρασία,

μπορούν να αντιγραφούν στο κρύο περιβάλλον του ανώτερου αναπνευστικού, αλλά όχι στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, όπου η θερμοκρασία είναι σημαντικά υψηλότερη (Esposito *et al.*, 2007).

Η στρατηγική για την παραγωγή LAIV βασίζεται στη συν-μόλυνση εμβρυϊκών αυγών κοτόπουλου με τον υποψήφιο ιό της ΠΟΥ και έναν Ιό Master Donor (MDV) (Blanco-Lobo *et al.*, 2018).

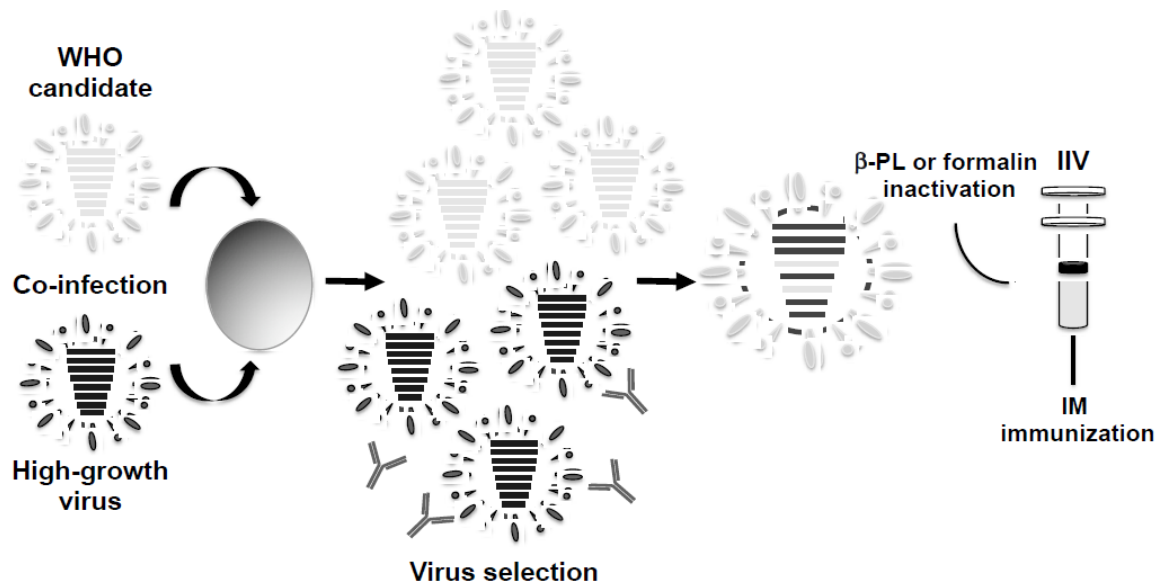
Οι μηχανισμοί εξασθένησης ανταποκρίνονται σε 3 φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των ιών που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή τους: οι ιοί γρίπης μπορούν να πολλαπλασιαστούν στους 25°C, περιοριστική θερμοκρασία για την ανάπτυξη άγριων ιών (φαινοτυπικός δείκτης προσαρμοσμένος στο κρύο [ca +]) (R. Ortiz de Lejarazu *et al.*, 2015). Το δεύτερο χαρακτηριστικό είναι η περιορισμένη ικανότητα (> 2log10) να αναπτύσσεται στους 38-39 °C (ευαίσθητος στη θερμοκρασία φαινοτυπικός δείκτης [ts +]) και το τρίτο φαινοτυπικό χαρακτηριστικό είναι η εξασθένησή του (εξασθένηση φαινοτυπικού δείκτη [att]), που ορίζεται ως περιορισμένη αναπαραγωγή στην κατώτερη αναπνευστική οδό των πειραματόζωων (R. Ortiz de Lejarazu *et al.*, 2015). Οι ιοί που λαμβάνονται έτσι, χορηγούνται με ρινική ενστάλαξη, πολλαπλασιάζονται ενεργά στην ανώτερη αναπνευστική οδό, προκαλώντας μια καλή εκκριτική ανοσοαπόκριση χωρίς την πιθανότητα εξάπλωσης στο υπόλοιπο σώμα (R. Ortiz de Lejarazu *et al.*, 2015). Τα πλεονεκτήματα της χρήσης του είναι η πρόκληση ανοσοαπόκρισης σε επίπεδο βλεννογόνου κοντά στο μοντέλο φυσικής μόλυνσης, μια «μη επιθετική» ενδορινική χορήγηση, μαζί με το πιθανό όφελος της μείωσης της εξάπλωσης του ιού στο πλαίσιο της επιδημίας, με την πρόληψη πολλαπλασιασμού του ιού εντός του βλεννογόνου (R. Ortiz de Lejarazu *et al.*, 2015).

Τον Ιούνιο του 2016 τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) ψήφισε να μην προτείνει το LAIV για τη σεζόν 2016-17. Η απόφασή του βασίστηκε σε δεδομένα που έδειξαν πτωχή αποτελεσματικότητα έναντι του στελέχους H1N1 κατά τη διάρκεια των εποχών της γρίπης 2013–14 και 2015–16 (Fogel *et al.*, 2017). Παρόλο που τα ποσοστά πρώιμου εμβολιασμού κατά της γρίπης ήταν υψηλότερα το 2016–17, τα συνολικά ποσοστά εμβολιασμού στο τέλος της σεζόν ήταν χαμηλότερα σε σύγκριση με την περίοδο 2015–16 (Fogel *et al.*, 2017). Σε μία χρονιά που δεν υπάρχει η επιλογή LAIV (όπως το 2016-17), οι οικογένειες μπορούν να διατηρήσουν τα αρχικά ραντεβού και είναι πιο πιθανό να εμβολιαστούν σε επισκέψεις στις αρχές της σεζόν, αυξάνοντας έτσι τα ποσοστά πρόωρου εμβολιασμού και διαγράφοντας την προαναφερθείσα διαφορά στους πρώιμους επανεμβολιαστικούς δείκτες, με τον τύπο του αρχικά προσλαμβανόμενου εμβολίου (Fogel *et al.*, 2017).

Η δόση του LAIV είναι 0,2 mL (0,1 mL χορηγείται σε κάθε ρουθούνι ως ενδορινικό σπρέι) (Moore *et al.*, 2018).

Η ρινόρροια ή η ρινική λιποθυμία είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια μετά τη χορήγηση LAIV (Lafond *et al.*, 2013). Αυτό το σύμπτωμα μπορεί να είναι συχνότερο στα παιδιά από ό, τι στους ενήλικες, αν και η παρουσία κυκλοφορούντων αναπνευστικών ιών κατά τη στιγμή που συνήθως χορηγείται το εμβόλιο της γρίπης μπορεί επίσης να οδηγήσει σε συμπτωματική νόσο, και η ρινόρροια έχει παρατηρηθεί συχνά μετά τη λήψη ενδορινικού εικονικού φαρμάκου (Lafond *et al.*, 2013).

Σχήμα 4 .Δημιουργία εμβολίου ζωντανού εξασθενημένου ιού γρίπης (LAIV): Το LAIV παράγεται με ταυτόχρονη μόλυνση εμβρυϊκών αυγών ηλικίας 10-11 ημερών με τον υποψήφιο ιό που συνιστά ο WHO (κορυφή, γκρι) και τον Κύριο Ιό Δότη (MDV) A / Ann Arbor / 6 / 60 H2N2 (κάτω, μαύρο). 2-3 ημέρες μετά τη μόλυνση, ο κατάλληλος ανασυνδυασμένος ιός σπόρου που περιέχει τα έξι εσωτερικά τμήματα (PB2, PB1, PA, NP, M και NS) που προέρχονται από τα τμήματα MDV (μαύρο) και τις δύο γλυκοπρωτεΐνες (HA και NA) από το συνιστώμενο στέλεχος του WHO που κυκλοφορεί (γκρι) επιλέγεται με ενίσχυση σε χαμηλές θερμοκρασίες παρουσία αντισωμάτων κατά των MDV, HA και NA. Στη συνέχεια, το επιλεγμένο LAIV χορηγείται ενδορινικά (IN)



Πηγή: Blanco-Lobo *et al*, 2019

1.5.1.5. Αντενδείξεις εμβολιασμού

Η αναφυλακτική αντίδραση σε προηγούμενη δόση εμβολίου γρίπης ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του εμβολίου, με εξαίρεση το αυγό ή την έναρξη του συνδρόμου Guillain-Barré εντός 6 εβδομάδων από τον εμβολιασμό της γρίπης, είναι αντενδείξεις για περαιτέρω δόσεις (Moore *et al.*,2018). Από το 2011/2012, η αλλεργία στα αυγά δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χρήση του IIV. Πιο πρόσφατα, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το LAIV μπορεί επίσης να χορηγηθεί με ασφάλεια σε άτομα με αλλεργία στα αυγά (Moore *et al.*,2018). Είτε πρόκειται για IIV, είτε για LAIV, μπορεί να χορηγηθεί σε άτομα με αλλεργία στα αυγά. Όπως όλα τα άλλα εμβόλια, το εμβόλιο της γρίπης πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον όπου μπορεί να αντιμετωπιστεί η αναφυλαξία (Moore *et al.*,2018).

Το LAIV, επειδή είναι ζωντανό εμβόλιο, αντενδείκνυται σε άτομα με παθήσεις που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα. Το LAIV αντενδείκνυται επίσης για άτομα με σοβαρό άσθμα (ορίζεται ως ενεργός συριγμός, επί του παρόντος σε εισπνεόμενα από του στόματος ή υψηλής δόσης εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή ή ιατρικά παρατηρούμενος συριγμός κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες) και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το LAIV αντενδείκνυται επίσης σε παιδιά και εφήβους, ηλικίας 2 έως 17 ετών, που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία που περιέχει ακετυλοσαλικυλικό οξύ λόγω της συσχέτισης του συνδρόμου Reye με ακετυλοσαλικυλικό οξύ που χορηγείται κατά τη διάρκεια της μόλυνσης από γρίπη (Moore *et al.*, 2018).

Το LAIV δεν πρέπει να χορηγείται παρά μόνο 48 ώρες μετά τη διακοπή των αντιικών παραγόντων κατά της γρίπης. Εάν πρέπει να χορηγηθεί αντιικός παράγοντας εντός 2 εβδομάδων μετά τη λήψη του LAIV, θα πρέπει να δοθεί άλλη δόση εμβολίου τουλάχιστον 48 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Για άτομα που αντιμετωπίζουν ρινική συμφόρηση ικανή για την παρεμπόδιση της κατάλληλης χορήγησης LAIV, ο εμβολιασμός θα πρέπει να αναβάλλεται έως ότου η συμφόρηση έχει επιλυθεί ή εναλλακτικά, να γίνει εμβολιασμός με IIV (Moore *et al.*,2018).

1.5.1.6. Το μέλλον των εμβολίων της γρίπης

Συνεχής αντιγονική μεταλλαγή (drift) και περιστασιακή μετατόπιση (shift) των ιών της γρίπης, μαζί με τους χρονικούς περιορισμούς στην παραγωγή συμβατικών εμβολίων, αποτελεί πρόκληση για την αντιστοίχιση του στελέχους του εμβολίου με κυκλοφορούντα στελέχη την επόμενη σεζόν (Zhou *et al.*,2018). Τα πρόσφατα διαθέσιμα τετραδύναμα εμβόλια, τόσο IIV όσο

το LAIV, βοήθησαν στη μείωση της αναντιστοιχίας των ιών της γρίπης Β συμπεριλαμβάνοντας στελέχη εμβολίου και από τις δύο γενεαλογίες, σε σύγκριση με τρισθενή εμβόλια που καλύπτουν μόνο μία γενεαλογία ιών της γρίπης Β (Zhou *et al.*,2018).

Αρκετά υποψήφια εμβόλια γρίπης βρίσκονται επί του παρόντος σε προκλινική ή πρώιμη κλινική ανάπτυξη. Μερικά στοχεύουν συντηρημένες πρωτεΐνες γρίπης, όπως οι NP, M1, M2e καθώς και επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες NA και διατηρημένες περιοχές εντός του στελέχους δέσμευσης αιμοσυγκολλητίνης (HA2) και HA1 υποδοχέα, με την ελπίδα να προκαλέσουν ευρέως διασταυρούμενες προστατευτικές αντισωματικές και / ή T κυτταρικές αποκρίσεις (Khurana *et al.*,2018). Άλλες νέες πλατφόρμες εμβολίων περιλαμβάνουν συνθετικά πεπτίδια, σωματίδια που μοιάζουν με ιούς (VLPs), φορείς DNA, αγγελιοφόρο RNA, ιϊκούς φορείς, ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες και ιούς εξασθενημένου ή απενεργοποιημένου ιού γρίπης παρουσία ή απουσία επικουρικών (Khurana *et al.*,2018). Τα εμβόλια με βάση το M2e αναπτύχθηκαν νωρίς και αυτά θα μπορούσαν επίσης να είναι μια πιθανή επιλογή για ένα ευρέως προστατευτικό ή καθολικό εμβόλιο ιού της γρίπης με μηχανισμό δράσης τις μεσολαβούμενες από FcR λειτουργίες αντισωμάτων τελεστών (Krammer *et al.*,2019). Η NA έχει αναδειχθεί ως νέος στόχος εμβολίου αφού μελέτες έδειξαν ότι οι αντι-NA ανοσολογικές αποκρίσεις μπορεί να είναι σχετικά ευρείες, τουλάχιστον εντός ενός υποτύπου ιού, με μηχανισμό δράσης την άμεση αναστολή της δραστηριότητας της NA και τις FcR-μεσολαβούμενες λειτουργίες τελεστών (Krammer *et al.*,2019).

Ένα εμβόλιο γρίπης επόμενης γενιάς που είναι ασφαλές και προκαλεί μακροχρόνια ευρεία προστατευτική ανοσιακή απάντηση έναντι μελλοντικών μεταλλαγών και πανδημικών στελεχών της γρίπης σε όλες τις ηλικιακές ομάδες είναι ιδιαίτερα επιθυμητό. Ένα ιδανικό εμβόλιο θα πρέπει να αλληλεπιδρά με διαφορετικές ομάδες κυττάρων T και / ή αντισώματα και να προκαλεί μακροχρόνια αντισώματα υψηλής συγγένειας σε προστατευτικούς στόχους εντός της γρίπης. Επιπλέον, οι επιθυμητές ιδιότητες οποιουδήποτε νέου εμβολίου για τον ιό της γρίπης περιλαμβάνουν μειωμένη δόση αντιγόνου και τον αριθμό εμβολιασμών που είναι αποδεκτός για μαζικούς εμβολιασμούς. Αυτή η προοπτική περιγράφει μερικές από τις τρομερές προκλήσεις για τη ρύθμιση των εμβολίων γρίπης επόμενης γενιάς που βρίσκονται υπό ανάπτυξη (Khurana *et al.*,2018).

Τα εμβόλια με βάση το μίσχο HA εμπίπτουν σε δύο κύριες κατηγορίες: κατασκευές HA μόνο με στέλεχος ή χωρίς κεφαλή, στις οποίες εξαλείφεται η ανοσοεξαρτώμενη περιοχή κεφαλής, και χιμαιρικές κατασκευές HA, οι οποίες εστιάζουν εκ νέου στην ανοσολογική απόκριση από το κεφάλι HA προς το στέλεχος HA μέσω διαδοχικού εμβολιασμού(Krammer *et al.*,2019). Και οι

δύο στρατηγικές εμβολίων πιθανώς εξαρτώνται και επωφελούνται από προϋπάρχουσα ανοσία (Krammer *et al.*,2019).

Τα επόμενης γενιάς εμβόλια κατά της γρίπης δημιουργούν σημαντικές μοναδικές προκλήσεις στην ανάπτυξη και ρύθμιση αυτών των εμβολίων. Μερικά από αυτά περιλαμβάνουν την ανάπτυξη κατάλληλων δοκιμασιών ισχύος εμβολίου, επικυρωμένων ανοσολογικών δοκιμασιών, τον εντοπισμό ανοσολογικών συσχετισμών προστασίας για διάφορες πλατφόρμες εμβολίων, την ανάπτυξη προγνωστικών προκλινικών μοντέλων ζώων για μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας ή/και ανθρώπινης πρόκλησης, επαγόμενος από εμβολιασμό μακροχρόνιας διασταυρούμενης προστασίας ανοσολογικές αποκρίσεις, και ορισμός και αξιολόγηση του τι συνιστά βελτιωμένο εύρος προστασίας κατά τη διάρκεια δοκιμών κλινικής αποτελεσματικότητας σε ανθρώπους (Khurana *et al.*,2018).

Η ασφάλεια των εμβολίων γρίπης επόμενης γενιάς είναι υψίστης σημασίας. Η επαγωγή ευρείας απόκρισης αντισωμάτων κατά συντηρημένων συστατικών των ιών της γρίπης, καθώς και αυτογενών στοιχείων στους φορείς παράδοσης, αυξάνει τον κίνδυνο διασταυρούμενης αντιδραστικότητας με αυτο-πρωτεΐνες και επομένως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επομένως, επιπλέον φροντίδα πρέπει να λαμβάνεται σε προκλινικές και κλινικές μελέτες ασφάλειας(Zhou *et al.*,2018).

1.6 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Τα παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών, και πιο συγκεκριμένα κάτω των 2 ετών, βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές επιπλοκές από τη γρίπη, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν εισαγωγές σε νοσοκομείο και θανάτους. Στις ΗΠΑ, κάθε χρόνο, 10%-15% των παιδιών αναζητούν ιατρική περίθαλψη για νόσους που σχετίζονται με τη γρίπη (Lafond *et al.*,2013). Τα ποσοστά νοσηλείας για παιδιά προσχολικής ηλικίας είναι συγκρίσιμα με αυτά των ενηλίκων 50-64 ετών, και τα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών διατρέχουν ακόμα μεγαλύτερο κίνδυνο. (Lafond *et al.*,2013). Σε 1 μελέτη, το μέσο ετήσιο ποσοστό νοσηλείας σε βρέφη <6 μηνών ήταν 450 ανά 100.000 παιδιά, σε σύγκριση με 90 ανά 100.000 στα παιδιά ηλικίας 6–23 μηνών και 30 ανά 100.000 στα παιδιά ηλικίας 24–59 μηνών . Τα ποσοστά νοσηλείας που σχετίζονται με τη γρίπη είναι επίσης υψηλότερα σε παιδιά με καρδιακές και πνευμονικές παθήσεις (Lafond *et al.*,2013). Τα παιδιά με υποκείμενα νοσήματα όπως ανοσοκαταστολή, προωρότητα, και πνευμονολογικές/ καρδιακές/ αιματολογικές/ νευρομυϊκές διαταραχές βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για επιπλοκές από γρίπη (Uyeki *et al.*,2003) ,(Nunes *et al.*,2018).

Οι λοιμώξεις από τον ιό γρίπη μπορεί να περιπλέκονται από άλλες δευτερογενείς λοιμώξεις, οι οποίες συνεισφέρουν σημαντικά στο βάρος της νόσησης. Κλινικά, το AOM είναι το συχνότερο σύνδρομο που σχετίζεται με τη γρίπη. Μια άλλη σημαντική, αν και λιγότερο συχνή, επιπλοκή της γρίπης είναι η πνευμονία (Rotrosen *et al.*,2017). Γενικά, επιπλοκές της γρίπης στα παιδιά περιλαμβάνουν: πνευμονία, εξάρσεις άσθματος, αφυδάτωση, και λιγότερο συχνά, πνευμονικό εμπύημα/απόστημα, βακτηριαιμία/σήψη, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, μυοκαρδίτιδα και νευρολογικές επιπλοκές, όπως εγκεφαλοπάθεια και εγκεφαλίτιδα,(Nunes *et al.*, 2018), σύνδρομο Guillain-Barré και σύνδρομο Reye (Domínguez *et al.*,2016),(Jefferson *et al.*,2018). Επίσης, άλλες επιπλοκές συμπεριλαμβάνουν εμπύρετους σπασμούς, οξεία μέση ωτίτιδα, croup, καλοήγη μωσσίτιδα (Πίνακας 3) (Ramet *et al.*,2007)(Jefferson *et al.*,2018). Βακτηριακή συλλοίμωξη μπορεί να συμβεί, με πιο συχνά αίτια: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* και *Streptococcus pyogenes* (Nunes *et al.*,2018). Παρόλο που οι λοιμώξεις από πνευμονιόκοκκο και *Haemophilus influenzae* τύπου B (Hib) ήταν κοινώς αναγνωρισμένες σαν παθογόνες, πριν ή ταυτόχρονα με τη μόλυνση από γρίπη στα παιδιά, τέτοιες δευτερογενείς λοιμώξεις είναι λιγότερο συχνές τώρα που τα εμβόλια πνευμονιόκοκκου και Hib χορηγούνται συνήθως σε παιδιά (Rotrosen *et al.*,2017).

Πίνακας 3. Επιπλοκές της γρίπης στα παιδιά

Επιπλοκές της γρίπης στα παιδιά
Εμπύρετοι σπασμοί
Καλοήγη μωσσίτιδα
Βρογχίτιδα
Πνευμονία
Croup
Οξεία μέση ωτίτιδα
Εγκεφαλίτιδα

Πηγή: Ramet *et al.*, *Vaccine* 25 (2007) 780–7870

1.7 ΑΝΤΙΪΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Παρόλο που ο εμβολιασμός της γρίπης είναι η πρώτη γραμμή άμυνας κατά της γρίπης, η πρώιμη αντιϊκή θεραπεία είναι σημαντική ως δεύτερη γραμμή, και συνιστάται από το CDC για παιδιά με ύποπτη ή επιβεβαιωμένη γρίπη που νοσηλεύονται, για εκείνους που έχουν σοβαρή ή προοδευτική ασθένεια και για παιδιά με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών της γρίπης

Campbell *et al.*,2018). Συνιστάται θεραπεία με αντιϊικά φάρμακα κατά της γρίπης όσο το δυνατόν πλησιέστερα στην έναρξη της νόσου για ασθενείς με επιβεβαιωμένη ή ύποπτη γρίπη που έχουν σοβαρή, περίπλοκη ή προοδευτική ασθένεια, που χρειάζονται νοσηλεία, ή που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών της γρίπης. Η αντιϊκή θεραπεία πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό για ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών ή που είναι σοβαρά άρρωστοι με υποψία λοίμωξης από γρίπη, ακόμη και αν τα αποτελέσματα των διαγνωστικών δοκιμών ταχείας ανίχνευσης αντιγόνου είναι αρνητικά (Dugan *et al.*,2017).

Η οσελταμιβίρη είναι ένας ισχυρός και ειδικός αναστολέας του ενζύμου νευραμινιδάση στους ιούς γρίπης Α και Β, ένα ένζυμο απαραίτητο για την αντιγραφή του ιού (Mørland *et al.*,2005). Η οσελταμιβίρη μειώνει τη διάρκεια της ασθένειας κατά 1-2 ημέρες σε προηγουμένως υγιή παιδιά με κλινική γρίπη, ενώ σε αυτά μειώθηκε σημαντικά η συχνότητα και η διάρκεια του πυρετού (Mørland *et al.*, 2005) Επίσης, μειώνει τη διάρκεια του βήχα, του πυρετού, του χρόνου έως την επίλυση της ασθένειας και της συχνότητας νοσηλείας σε προηγουμένως υγιή παιδιά. Οι συχνότητες των δευτερογενών επιπλοκών όπως βρογχίτιδα, ιγμορίτιδα, μέση ωτίτιδα, πνευμονία, εκτός από τη χρήση αντιβιοτικών, μειώθηκαν επίσης στους περισσότερους ασθενείς (Mørland *et al.*,2005). Τα παιδιά που έλαβαν προφύλαξη μετά την έκθεση για 10 ημέρες πέτυχαν ένα προστατευτικό αποτέλεσμα 55-80% (Mørland *et al.*,2005).

Στην Ιαπωνία χρησιμοποιούνται τέσσερα είδη αναστολέων νευραμινιδάσης : 1) οσελταμιβίρη (χορηγούμενο από του στόματος δύο φορές την ημέρα για 5 ημέρες), 2) ζαναμιβίρη (σε εναιώρημα, δύο φορές την ημέρα για 5 ημέρες), 3) λανιναμιβίρη (σε εναιώρημα, μία φορά την ημέρα), 4) πεναμιβίρη (χορηγείται ενδοφλέβια μία φορά την πρώτη ημέρα ή μία φορά την ημέρα για 3 ημέρες το μέγιστο).Από αυτά τα φάρμακα, προτιμάται η οσελταμιβίρη για χορήγηση στα παιδιά (Tochino *et al.*,2017). Η λανιναμιβίρη συνταγογραφείται κυρίως σε παιδιά ηλικίας ≥ 10 ετών , γιατί τα μικρότερα παιδιά, ιδίως κάτω των 3 ετών έχουν δυσκολία στην εισπνοή της (Tochino *et al.*,2017).

1.8 ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

Το μέγεθος του αριθμού των παιδικών θανάτων στις αναπτυσσόμενες χώρες δείχνει ότι η φύση του φορτίου της γρίπης διαφέρει πολύ από χώρα σε χώρα. Οι ανεπτυγμένες χώρες με αποτελεσματικές υπηρεσίες υγείας θα επικεντρωθούν περισσότερο στο κοινωνικό και οικονομικό κόστος. Οι χώρες με χαμηλό εισόδημα, από την άλλη πλευρά, εξακολουθούν να αντιμετωπίζουν τις πιο βασικές προκλήσεις (Osterhaus *et al.*,2015). Η γρίπη στα παιδιά είναι ο λόγος για την υψηλή κατανάλωση πόρων: διαβουλεύσεις στην πρωτοβάθμια φροντίδα ή/και

καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, νοσηλεία, φαρμακευτικές δαπάνες και απουσίες από το σχολείο για παιδιά και από την εργασία για τους γονείς (González de Dios *et al.*,2012).

Υψηλότερα ποσοστά ανοσοποίησης κατά της εποχικής γρίπης θα μπορούσε να επιτευχθεί με μια ποικιλία πολιτικών, που εκτείνεται από μια σύσταση σε συγκεκριμένες ομάδες έως τον ετήσιο εμβολιασμό του γενικού πληθυσμού, μέσω προγραμμάτων που μπορεί να περιλαμβάνουν ώθηση, κίνητρα ή εντολές. Ένας υποχρεωτικός ετήσιος εμβολιασμός μεταξύ των παιδιών φαίνεται να υπόσχεται την επίτευξη ανοσίας αγέλης (Martakis *et al.*,2017). Πρέπει ο εποχιακός εμβολιασμός της γρίπης να προσφέρεται ή να είναι υποχρεωτικός στα παιδιά να αντιμετωπίζουν το συνολικό κοινωνικό βάρος της νόσου; (Martakis *et al.*,2017). Κατά τη διάρκεια της πανδημίας γρίπης του 2009, ο εμβολιασμός μαθητών ήταν αποτελεσματικός στη δημιουργία ενός επιπέδου ανοσίας αγέλης σε όλους τους τομείς της ιατρικής διοίκησης. Στις ΗΠΑ, οι εμβολιασμοί κατά της γρίπης έχουν αναφερθεί ότι βελτιώνουν τα ποσοστά παρακολούθησης του σχολείου και ο εμβολιασμός παιδιών για τη γρίπη έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί ανοσία αγέλης σε ηλικιωμένους πληθυσμούς (Matsuoka *et al.*,2016).

Υπάρχουν πολλά εμπόδια για την εισαγωγή ενός προγράμματος ελέγχου της γρίπης στην παιδική ηλικία. Πρώτον, υπάρχουν περιορισμένες επιλογές εμβολίου. Τα IIV3 έχουν μέτρια αποτελεσματικότητα σε μικρά παιδιά και δεν προκαλούν επίμονη ανοσοαπόκριση. Τα αδρανοποιημένα εμβόλια γρίπης, τα τετραδύναμα (IIV4) προσφέρουν ευρύτερη προστασία έναντι των δύο γενεών B, τα οποία συνήθως κυκλοφορούν αλλά εναλλάσσονται στην κυριαρχία (Abate *et al.*, 2017).

Τα προγράμματα εμβολιασμού στην παιδική ηλικία μπορεί να μειώσουν σημαντικά το κοινωνικό βάρος της νόσου, προστατεύοντας ιδιαίτερα τις ευάλωτες ομάδες μέσω της ανοσίας αγέλης (Martakis *et al.*,2017). Στην Αγγλία, για να μειωθεί το βάρος της νόσου, η εμβολιαστική κάλυψη στα παιδιά οφείλει να είναι >60%.Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε τους λόγους για τους οποίους οι γονείς δεν εμβολιάζουν τα παιδιά τους (Paterson *et al.*, 2016). Το ένα τρίτο των γονέων, που δεν συμφώνησαν να εμβολιαστούν τα παιδιά τους στο πλαίσιο του σχολικού προγράμματος, είχαν πραγματικά εμβολιάσει το παιδί τους αλλού, σκόπευαν να εμβολιάσουν το παιδί τους ή δεν είχαν εμβολιαστεί για ιατρικούς λόγους (Paterson *et al.*,2016).

Καθώς τα παιδιά είναι συνήθως τα μέλη της οικογένειας που φέρνουν τη γρίπη στο σπίτι τους, ο εμβολιασμός των παιδιών θα μπορούσε να βοηθήσει στην ελάττωση των επιδημιών. Ένα μοντέλο υγειονομικής περιθάλψης έδειξε ότι ο εμβολιασμός 20% των μαθητών είχε μεγαλύτερο αντίκτυπο στη θνησιμότητα που σχετίζεται με τη γρίπη από τον εμβολιασμό 90% των ηλικιωμένων (Abate *et al.*,2017).

Συγκρίθηκε μια μελέτη παρατήρησης επισκεπτών υγείας στις ΗΠΑ, για τη λήψη εμβολίου της γρίπης σε παιδιά, όταν ο εμβολιασμός συζητήθηκε με τους γονείς, χρησιμοποιώντας μια υποθετική μορφή σε σύγκριση με μια συμμετοχική μορφή. Η υποθετική μορφή είναι γλωσσικά σχεδιασμένη ώστε να προϋποθέτει την αποδοχή (π.χ. «Σήμερα, θα σας δώσω το εμβόλιο της γρίπης, εντάξει;»), ενώ η συμμετοχική μορφή επιτρέπει στους γονείς περισσότερο περιθώριο λήψης αποφάσεων (π.χ. «Θα σκεφτόσασταν να λάβετε το εμβόλιο της γρίπης σήμερα; »). Η γονική αποδοχή του εμβολιασμού ήταν 94% όταν χρησιμοποιήθηκε η υποθετική μορφή, έναντι 28% χρησιμοποιώντας τη συμμετοχική μορφή (Bekkat-Berkani *et al.*,2018). Η επιμονή του κλινικού γιατρού για την εφαρμογή της σύστασης έναντι της γονικής αντίστασης είχε, επίσης, ως αποτέλεσμα υψηλότερη πρόσληψη εμβολίου, από ό, τι εάν ο κλινικός γιατρός δεν επέμενε. Η πρόσληψη εμβολίου ήταν επίσης υψηλότερη εάν η σύσταση έγινε ταυτόχρονα με άλλες συστάσεις για εφαρμογή άλλων εμβολίων (Bekkat-Berkani *et al.*, 2018).

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας γρίπης του 2009, ο εμβολιασμός μαθητών ήταν αποτελεσματικός στη δημιουργία ενός επιπέδου ανοσίας αγέλης σε όλους τους τομείς της ιατρικής διοίκησης. Στις ΗΠΑ, οι εμβολιασμοί κατά της γρίπης έχουν αναφερθεί ότι βελτιώνουν τα ποσοστά φοίτησης στο σχολείο και ο εμβολιασμός παιδιών για τη γρίπη έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί ανοσία αγέλης σε ηλικιωμένους πληθυσμούς (Matsuoka *et al.*,2016). Σε έρευνα που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο κατά τη διάρκεια της πανδημίας 2009, οι αποφάσεις για εμβολιασμό του εαυτού ή / και του παιδιού κατά του H1N1 συνδέονταν ευρέως με: χαμηλότερες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά τη διάρκεια πανδημίας γρίπης, μεγαλύτερο αντιληπτό κίνδυνο γρίπης και λιγότερη πεποίθηση ότι η φυσική μόλυνση παρέχει ανοσία (Weston *et al.*,2017).

Στη Μινεσότα των ΗΠΑ εφαρμόστηκαν προγράμματα πιλοτικά, για να αναδείξουν τις αντιλήψεις και τις γνώσεις των μαθητών σχετικά με την προφύλαξη έναντι του ιού της γρίπης. Εκπαιδευτικά προγράμματα σπουδών που διδάσκουν την επιστήμη πίσω από την προώθηση της υγείας θα αυξήσουν τη γνώση των μαθητών, τις πεποιθήσεις και την προσήλωση σε υγιείς συμπεριφορές. Η κατανόηση των αρχών της πρόληψης της γρίπης από τους μαθητές ήταν αρκετά υψηλή, όπως αντικατοπτρίζεται στα εικόνες που τους ζητήθηκαν να σχεδιάσουν. Ο σχεδιασμός εικόνων για το πως οι μαθητές αντιλαμβάνονται τη πρόληψη έναντι του ιού της γρίπης ίσως είναι ένα πιο ευαίσθητο μέτρο, σε σχέση με πιο παραδοσιακές μεθόδους αξιολόγησης (Koep *et al.*,2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΚΟΠΟΣ

2.1 .ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά της γρίπης (Vaccine Effectiveness) είναι ένα μέτρο του ποσοστού μείωσης της συχνότητας της γρίπης μεταξύ ατόμων που έχουν εμβολιαστεί κατά της γρίπης ,σε σύγκριση με εκείνα που δεν έχουν εμβολιαστεί. Μέθοδοι παρατήρησης, όπως οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων και μελέτες κοορτής, χρησιμοποιούνται συνήθως για τον υπολογισμό του VE (Tam *et al.*,2018). Τα τελευταία χρόνια, η VE του εμβολίου κατά της γρίπης αξιολογήθηκε γενικά με τη μελέτη του αρνητικού τεστ (Test Negative Design-TND), που είναι ένας τύπος μελέτης ασθενών-μαρτύρων (Tam *et al.*,2018). Στο TND, οι ασθενείς που αναζητούν φροντίδα για οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού (Acute Respiratory Illness- ARI) ,ή ασθένεια τύπου γρίπης (Influenza Like Illness- ILI) εγγράφονται και ελέγχονται για λοίμωξη από τον ιό της γρίπης. Το ιστορικό ανοσοποίησης κάθε ασθενούς καθορίζεται μέσω αυτοαναφοράς ή επαλήθευσης μέσω ιατρικών αρχείων ή μητρώων ανοσοποίησης, ανάλογα με τη μελέτη (Tam *et al.*,2018). Όσον αφορά κάθε σχεδιασμό μελέτης παρατήρησης, υπάρχει πιθανότητα προκαταλήψεων, αλλά με την εγγραφή μόνο ασθενών που αναζητούν φροντίδα για ARI ή ILI, το TND ελέγχει έμμεσα την προκατάληψη επιλογής που σχετίζεται με τη συμπεριφορά που αναζητά υγειονομική περίθαλψη. Αυτές οι μελέτες συνήθως προσπαθούν επίσης να προσαρμοστούν για άλλες πιθανές προκαταλήψεις (π.χ. ηλικιακή ομάδα, χρόνιες ιατρικές καταστάσεις) στην ανάλυσή τους (Tam *et al.*, 2018).

2.2 .ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας συστηματικής μελέτης είναι να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα του εμβολίου της γρίπης στα παιδιά όλων των ηλικιών ,από διεθνή δεδομένα, μέσα από μία συστηματική ανασκόπηση μελετών σε παγκόσμια κλίμακα. Είναι μία μελέτη που σκοπεύει να καλύψει το κενό της πρόσφατης βιβλιογραφίας σε αυτό το θέμα.

Ειδικότερος στόχος είναι η παρουσίαση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου ανά έτος και σε βάθος δεκαετίας, συγκεκριμένα από το 2009 έως το 2020, καθώς και ανά ήπειρο.

Επίσης, θα γίνει προσπάθεια παρουσίασης της αποτελεσματικότητας με βάση τον τύπο του εμβολίου που χορηγήθηκε κάθε φορά, με βάση τον τύπο του ιού της γρίπης, και αν είναι εφικτό και τον υπότυπο.

Οι κύριοι στόχοι της παρούσας μελέτης ορίζονται ως εξής :

- a. Μελέτη της αποτελεσματικότητας του εμβολίου της γρίπης στα παιδιά όλων των ηλικιών σε παγκόσμια κλίμακα.
- b. Η κατά έτη παρουσίαση της αποτελεσματικότητας σε επίπεδο ηπείρων παγκοσμίως.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΥΛΙΚΑ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1.ΟΡΙΣΜΟΙ

Η συστηματική ανασκόπηση διεξήχθη σύμφωνα με τις οδηγίες για Συστηματικές Ανασκοπήσεις και Μετα-Αναλύσεις PRISMA.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου της γρίπης ορίστηκε ως η σχετική μείωση της συχνότητας εμφάνισης λοίμωξης στα άτομα, μετά από σχετικό εμβολιασμό με το παραπάνω εμβόλιο. Η γρίπη σε όλες τις μελέτες ορίστηκε ως επιβεβαιωμένη εργαστηριακά με μέθοδο PCR.

Η μέθοδος PCR είναι προτιμότερη, λόγω της υψηλής ευαισθησίας , καθώς και της μικρής πιθανότητας για ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Ως πλήρως εμβολιασμένοι για τη γρίπη, θεωρήθηκαν όλοι οι ασθενείς που είχαν συμπληρώσει ≥ 1 δόσεις του εμβολίου γρίπης τουλάχιστον 14 ημέρες πριν την έναρξη των συμπτωμάτων.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου (VE) ορίστηκε σε όλες τις μελέτες ως το ποσοστό % (1-OR), θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό όταν το διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI) δεν περιείχε το 0.

3.2 ΠΗΓΕΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

Η αναζήτηση των μελετών έγινε από διεθνείς βάσεις δεδομένων, και πιο συγκεκριμένα , χρησιμοποιήθηκαν το PubMed, Scopus και Cochrane. χρησιμοποιώντας έναν αλγόριθμο, ο οποίος συνδυάζει σχετικούς βασικούς όρους, όπως "influenza", "vaccine", "vaccination", "effectiveness", "children", από έναν συγγραφέα. ". Ανασκοπήθηκαν οι τίτλοι και/ή οι περιλήψεις για τον αποκλεισμό των εμφανώς άσχετων μελετών. Λήφθηκαν κατόπιν τα πλήρη κείμενα των εναπομεινάντων μελετών και διαβάστηκαν πλήρως από έναν ανεξάρτητο μελετητή για να καθοριστεί αν οι έρευνες πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής. Οι λίστες αναφοράς όλων των σχετικών μελετών και προσδιορισμένων επιλέξιμων μελετών αναζητήθηκαν ενδελεχώς για

πιθανά νέα επιλέξιμα άρθρα μέσω μιας "διαδικασίας χιονοστιβάδας" ("snowball procedure"). Για την μεγιστοποίηση της ανάκτησης όλων των κατάλληλων μελετών, εφαρμόστηκαν επικεφαλίδες ιατρικών θεμάτων (MeSH όροι). Το χρονικό περιθώριο της αναζήτησης περιλάμβανε όλες τις μελέτες που έχουν δημοσιευτεί από το 2009 έως τις αρχές (Ιανουάριος) του 2020.

3.3 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Τα επιλέξιμα άρθρα μελετούν την αποτελεσματικότητα του εμβολίου στα παιδιά (από 0 έως και 18 ετών), ενώ επιλέχθηκαν και μελέτες που έχουν μεικτά δεδομένα για παιδιά και ενήλικες, όπου θα χρησιμοποιηθούν μόνο τα δεδομένα που αφορούν τα παιδιά. Αφαιρέθηκαν οι μελέτες που εμφανίζονταν περισσότερο από μία φορά στις βάσεις δεδομένων, καθώς και οι μελέτες που δεν προσέφεραν κανένα δεδομένο για το εμβόλιο της γρίπης, ή κανένα δεδομένο για παιδιά., καθώς και άρθρα που περιέχουν δεδομένα για το εμβόλιο της γρίπης σε εγκύους, αλλά όχι για τα νεογέννητα. Δεν υπήρξε περιορισμός στη γλώσσα δημοσίευσης των μελετών.

Δεν συμπεριλήφθηκαν οι εξής τύποι μελετών : case report, μελέτες in vitro, μελέτες σε καλλιέργειες κυττάρων.

Η επιλογή των μελετών έγινε σε δύο στάδια :

1. Αρχικό screening (titles, abstracts) των μελετών που βρέθηκαν κατά την αναζήτηση
2. Ανάγνωση των full text άρθρων που επιλέχθηκαν από το αρχικό screening.

Η κυριότερη παρέμβαση είναι ο εμβολισμός των παιδιών, ηλικίας 6 μηνών -17 ετών, με το εμβόλιο της γρίπης, με οποιοδήποτε τύπο εμβολίου κυκλοφορεί στην αγορά και έχει επίσημη άδεια κυκλοφορίας.

3.4 ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η εξαγωγή των δεδομένων από τις μελέτες, έγινε από έναν ερευνητή, χρησιμοποιώντας ένα προ-σχεδιασμένο φύλλο εργασίας (worksheet). Τα δεδομένα που εξήχθησαν, περιείχαν γενικές πληροφορίες, όπως όνομα συγγραφέα, έτος δημοσίευσης, περιοδικό, γεωγραφικός προσδιορισμός (χώρα και ήπειρος ξεχωριστά), περίοδος μελέτης και σχεδιασμός, χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων βάσει του σχεδιασμού της μελέτης (αριθμός συμμετεχόντων, φύλο), καθώς και πιο συγκεκριμένα, τον ορισμό των εμβολιασμένων, τον αριθμό των εμβολιασμένων και των ανεμβολίαστων συμμετεχόντων, αντίστοιχα, τον αριθμό των ασθενών που έλαβαν κάθε είδος εμβολίου, τον αριθμό των προσβεβλημένων ασθενών από κάθε είδος ιού γρίπης, τη συνολική αποτελεσματικότητα (VE %) διαχρονικά, την

αποτελεσματικότητα (VE %) για κάθε είδος ιού, την αποτελεσματικότητα (VE %) για κάθε τύπο εμβολίου. Δεν παρουσιάστηκε ανάγκη επικοινωνίας με κάποιο συγγραφέα για θέμα ελλειμάτων δεδομένων.

Εάν παρουσιάζονταν πολλαπλές εκτιμήσεις κινδύνου σε ένα έγγραφο, επιλεγόταν η μη προσαρμοσμένη εκτίμηση για τη βασική μετα-ανάλυση.

Οι μελέτες που ήταν γραμμένες σε γλώσσα άλλη της αγγλικής μεταφράστηκαν από αυτόματους ηλεκτρονικούς μεταφραστές.

3.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΜΕΛΕΤΩΝ

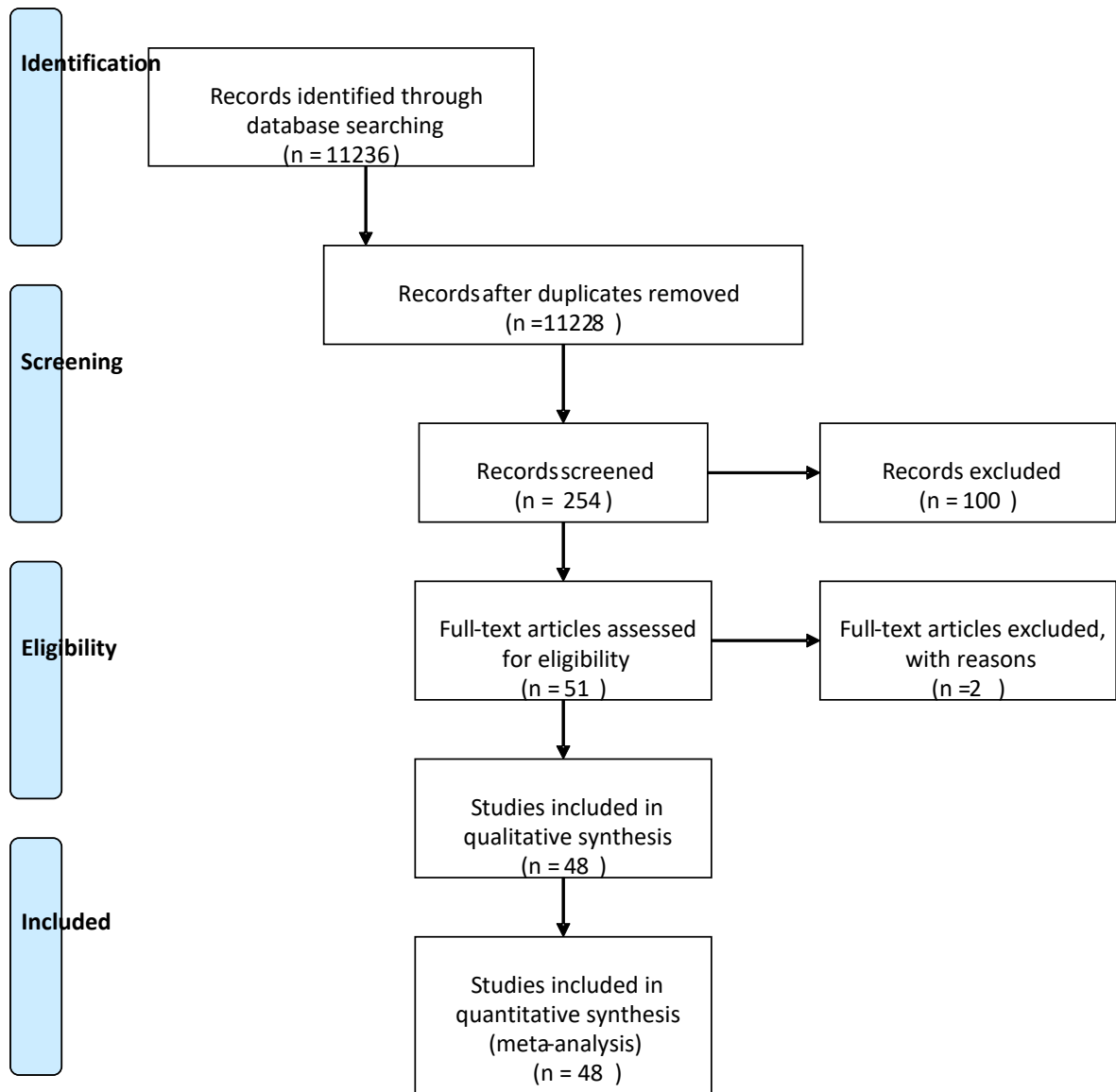
Δεν υφίσταται ομόφωνη συναίνεση για το ποια είναι η καλύτερη τυποποιημένη μέθοδος αξιολόγησης της ποιότητας των μελετών παρακολούθησης και χρησιμοποιήθηκαν οι οδηγίες Preferred Reported Item for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) για τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες. Αυτό περιλαμβάνει την επάρκεια του σχεδιασμού της μελέτης (προοπτική συγχρονική, παρατήρησης και τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με επαρκή ομάδα ελέγχου), τη στρατολόγηση του δείγματος, την επικύρωση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου (VE). Η ποιότητα των μελετών δεν συνοψίστηκε με κάποια βαθμολογία, καθώς η προσέγγιση αυτή έχει κριθεί ότι δίνει ίδια αξία σε διαφορετικές πλευρές της μεθοδολογίας.

3.6 ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η κύρια μεταβλητή της ανάλυσης είναι η *αποτελεσματικότητα του εμβολίου της γρίπης (VE)*, η οποία σε όλες τις μελέτες προκύπτει από $(1 - OR) * 100\%$. Εκμαιεύτηκε ακούσια από τις έρευνες, καθώς όλες οι έρευνες υπολόγιζαν αυτή τη μεταβλητή με τον ίδιο τρόπο. Εκτιμήσεις VE που διατηρήθηκαν για την ανάλυση ήταν αυτές για παιδιά ηλικίας 6 μηνών-17 ετών, με την εξαίρεση παιδιών που εμβολιάστηκαν <14 ημέρες πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων και μετά από προσαρμογή για έλεγχο για σύγχυση στο επίπεδο της μελέτης.

Οι δευτερογενείς αναλύσεις περιλαμβάνουν την αποτελεσματικότητα του εμβολίου ξεχωριστά για κάθε τύπο εμβολίου έναντι της γρίπης καθώς και για κάθε τύπο ιού της γρίπης, όπου αυτό ήταν δυνατόν. Η μεταβλητές αυτές ήταν αυτούσια εκμαιευμένες από τις μελέτες.

Σχήμα 5. Επιλογή μελετών



Η μη προσαρμοσμένη αποτελεσματικότητα εμβολίου ορίστηκε ως $(1-OR) \times 100\%$. Οι στατιστικές αναλύσεις διενεργήθηκαν μέσω SPSS statistics 21. Το όριο του στατιστικά σημαντικού ορίστηκε ως $P\text{-value} < 0.05$ για όλα τα στατιστικά τεστ και τα διαστήματα εμπιστοσύνης δεν περιέχουν το 0.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Αρχικά, η αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων (PubMed, Scopus, Cochrane) απέδωσε 11236 μελέτες, από τις οποίες παρέμειναν 11228, μετά από αφαίρεση των διπλών μελετών. Στη συνέχεια, έγινε απέμειναν 254 μελέτες για full text ανάγνωση, και 100 από αυτές αποκλείστηκαν, λόγω ακαταλληλότητας περιεχομένου για το συγκεκριμένο θέμα. Από τις 154 μελέτες που διαβάστηκαν full text, απέμειναν 51 μελέτες ως κατάλληλες για εξαγωγή δεδομένων, και από αυτές αποκλείστηκαν άλλες δύο μελέτες, λόγω ελλειπών δεδομένων. Τελικώς, η συστηματική αυτή ανασκόπηση περιλαμβάνει 48 επιλέξιμα άρθρα (Σχήμα 5). Κάθε ένα από τα 48 επιλέξιμα άρθρα περιλαμβάνουν ≥ 1 έρευνες η καθεμία, όλες ανεξάρτητες μεταξύ τους. Αυτό συμβαίνει γιατί κάθε συγγραφέας σε μία μελέτη έχει δεδομένα για περισσότερες από μία χρονιές.

Τα χαρακτηριστικά των μελετών φαίνονται από τα παρακάτω σχήματα.

Οι **τύποι των μελετών** που περιλαμβάνει αυτή η ανασκόπηση είναι οι εξής: (Σχήμα 6, Πίνακας 4)

> Ασθενών-μαρτύρων (67.1%), και πιο συγκεκριμένα, ασθενών- μαρτύρων με αρνητικό τεστ (12.33%), αναδρομική ασθενών μαρτύρων (2.7%), και παρατήρησης ασθενών-μαρτύρων (1.4%)

> Μελέτες κοορτής (8.22%), ανάμεσα στις οποίες, πιο συγκεκριμένα περιλαμβάνονται αναδρομικές μελέτες κοορτής (1.4%), προοπτικές μελέτες κοορτής (1.4%).

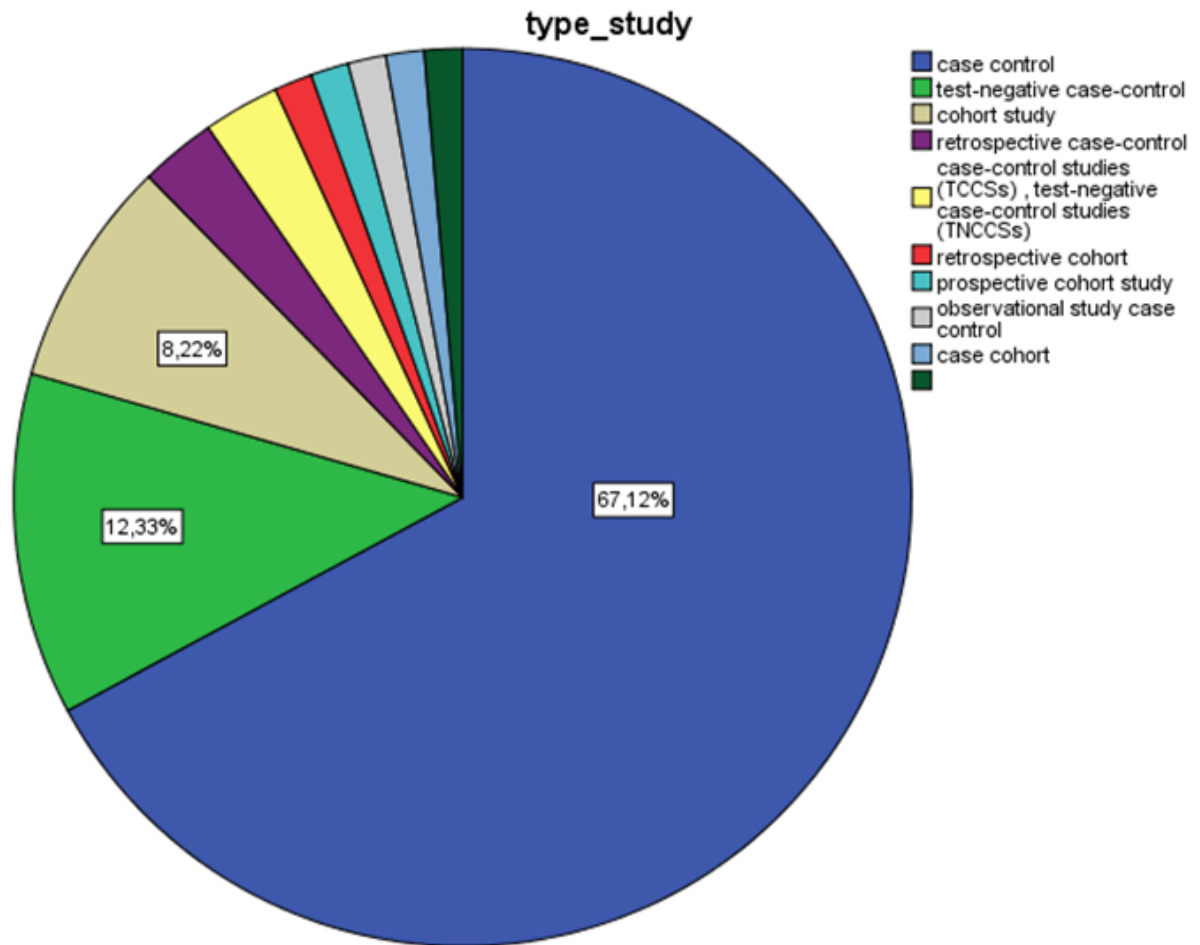
Όσον αφορά τη **χρονιά** την οποία δημοσιοποιήθηκαν οι μελέτες αυτές, τα αποτελέσματα έχουν ως εξής: (Σχήμα 7, Πίνακας 5)

Οι μελέτες που ανήκουν στην ανασκόπηση άρχονται χρονικά από το 2011 και φτάνουν έως το 2020. Οι χρονιές με τις περισσότερες μελέτες είναι το 2017, με 23 μελέτες (31.5%), και ακολουθεί το έτος 2018, με 18 μελέτες (24.7%). Τις λιγότερες μελέτες παρατηρούμε τη χρονιά 2015 (2.7%) καθώς και το 2020, με μόλις 2 μελέτες (2.7%).

Η **γεωγραφική προέλευση** των μελετών της ανασκόπησης συνοψίζεται από τον Πίνακα 6

και το Σχήμα 8. Φαίνεται ότι η πλειοψηφία των μελετών προέρχονται από την Ασία. Συγκεκριμένα, οι 25 εκ των 73 ερευνών προέρχονται γεωγραφικά από την Ασία (34.2%). Δεύτερη σε συχνότητα ακολουθεί η Ευρώπη, από την οποία προέρχονται 21 συνολικά μελέτες (28.8%), και οι ΗΠΑ, με τον ίδιο αριθμό μελετών.

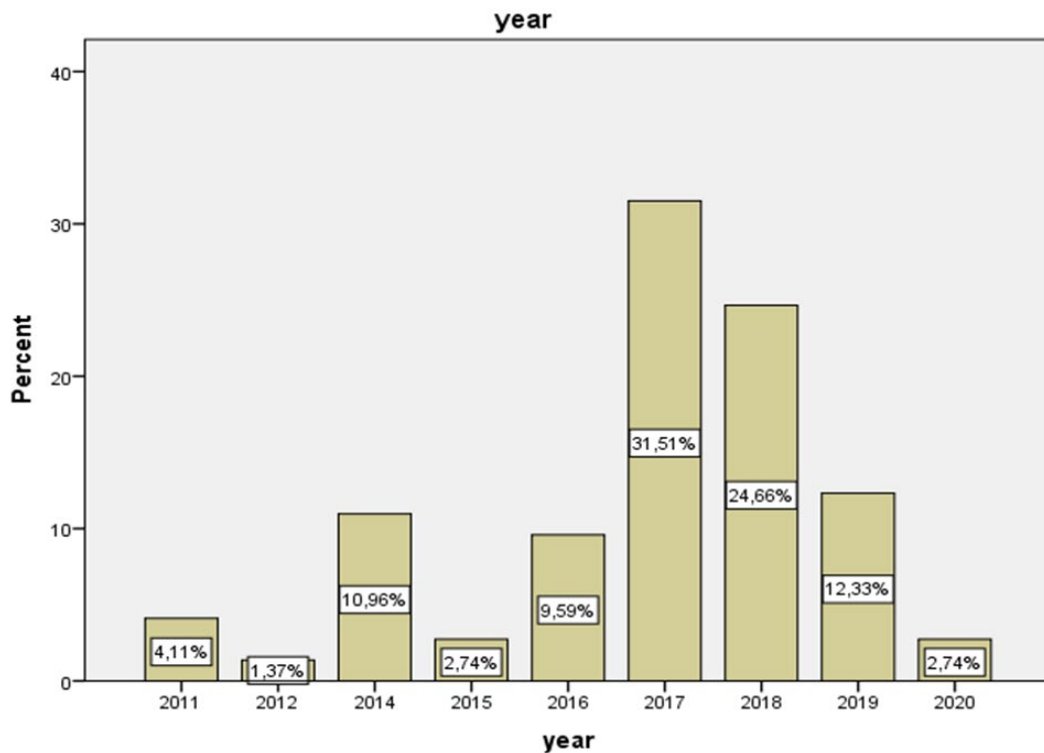
Σχήμα 6. Τύποι μελέτης που συμπεριλαμβάνει η ανασκόπηση



Πίνακας 4. Συχνότητες τύπων μελετών της παρούσας ανασκόπησης

	type_study	
	Frequency	Percent
Valid	1	1,4
case cohort	1	1,4
case control	49	67,1
case-control studies (TCCSs) , test-negative case-control studies (TNCCSs)	2	2,7
cohort study	6	8,2
observational study case control	1	1,4
prospective cohort study	1	1,4
retrospective case-control	2	2,7
retrospective cohort	1	1,4
test-negative case-control	9	12,3
Total	73	100,0

Σχήμα 7. Έτος δημοσιοποίησης μελετών της παρούσας ανασκόπησης



Πίνακας 5.: Συχνότητες των ετών δημοσιοποίησης των μελετών

		year	
		Frequency	Percent
Valid	2011	3	4,1
	2012	1	1,4
	2014	8	11,0
	2015	2	2,7
	2016	7	9,6
	2017	23	31,5
	2018	18	24,7
	2019	9	12,3
	2020	2	2,7
	Total	73	100,0

(Οι 48 επιλέξιμες μελέτες περιλαμβάνουν ≥ 1 έρευνες η καθεμία , όλες ανεξάρτητες μεταξύ τους. Αυτό συμβαίνει γιατί κάθε συγγραφέας σε μία μελέτη έχει δεδομένα για περισσότερες από μία χρονιές)

Πίνακας 6. Συχνότητες γεωγραφικής προέλευσης των μελετών (ήπειρος)

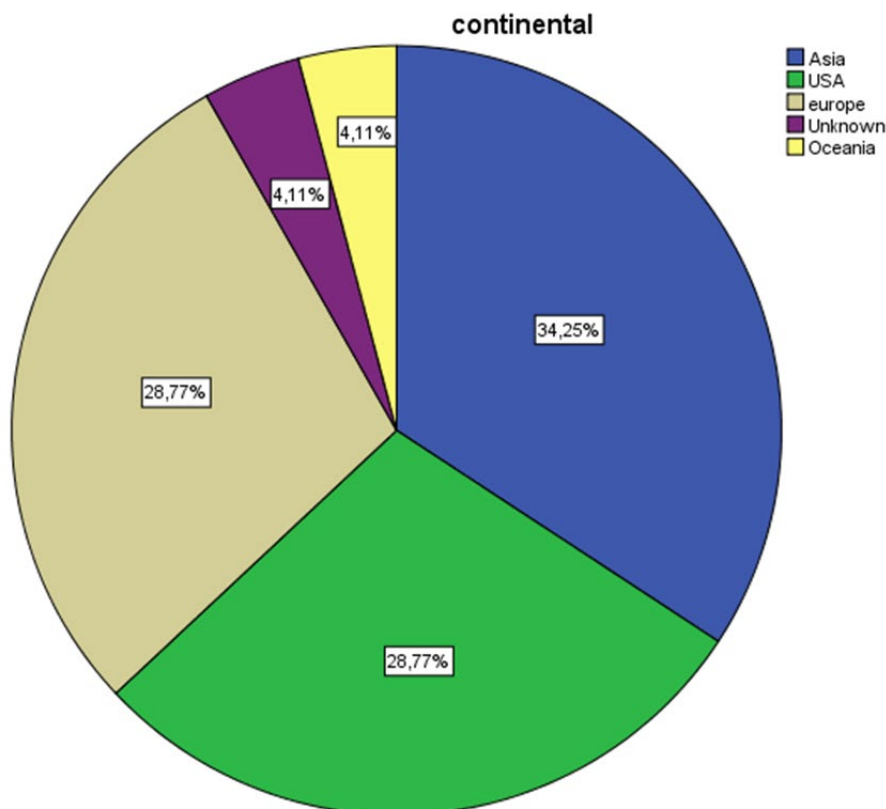
		continental	
		Frequency	Percent
Valid	Asia	25	34,2
	europa	21	28,8
	Oceania	3	4,1
	Unknown	3	4,1
	USA	21	28,8
	Total	73	100,0

Πιο συγκεκριμένα, σε επίπεδο **χωρών**, παρατηρούμε ότι δύο χώρες συνεισφέρουν περισσότερο από τις υπόλοιπες, με τον μεγαλύτερο αριθμό ερευνών, συγκριτικά με τις άλλες

(Πίνακας 7, Σχήμα 9). Αυτές είναι η Κίνα , με 13 έρευνες (17.8%), και οι ΗΠΑ ,με επίσης 13 μελέτες (17.8%). Ακολουθούν , με αριθμό ερευνών 7 η καθεμία, το Ισραήλ (9.6%), η Ιαπωνία (9.6%) και ο Καναδάς (9.6%). Η Γερμανία ακολουθεί με 5 έρευνες (6.8%).

Επίσης, μελετήθηκαν οι μεταβλητές **εμβολιασμένων- ανεμβολίαστων** ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες, για όλα τα εμβόλια (Πίνακας 8). Δεδομένα για τους εμβολιασμένους προέρχονται από 70 έρευνες, ενώ για τους ανεμβολίαστους από 50 έρευνες. Το σύνολο των εμβολιασμένων ανέρχεται στους 173.782, ενώ η μέσος αριθμός εμβολιασμένων ανά έρευνα είναι 2482,60. Το σύνολο των ανεμβολίαστων ανέρχεται στους 260.334, με μέσο αριθμό ανεμβολίαστων 4412,44 ανά έρευνα.

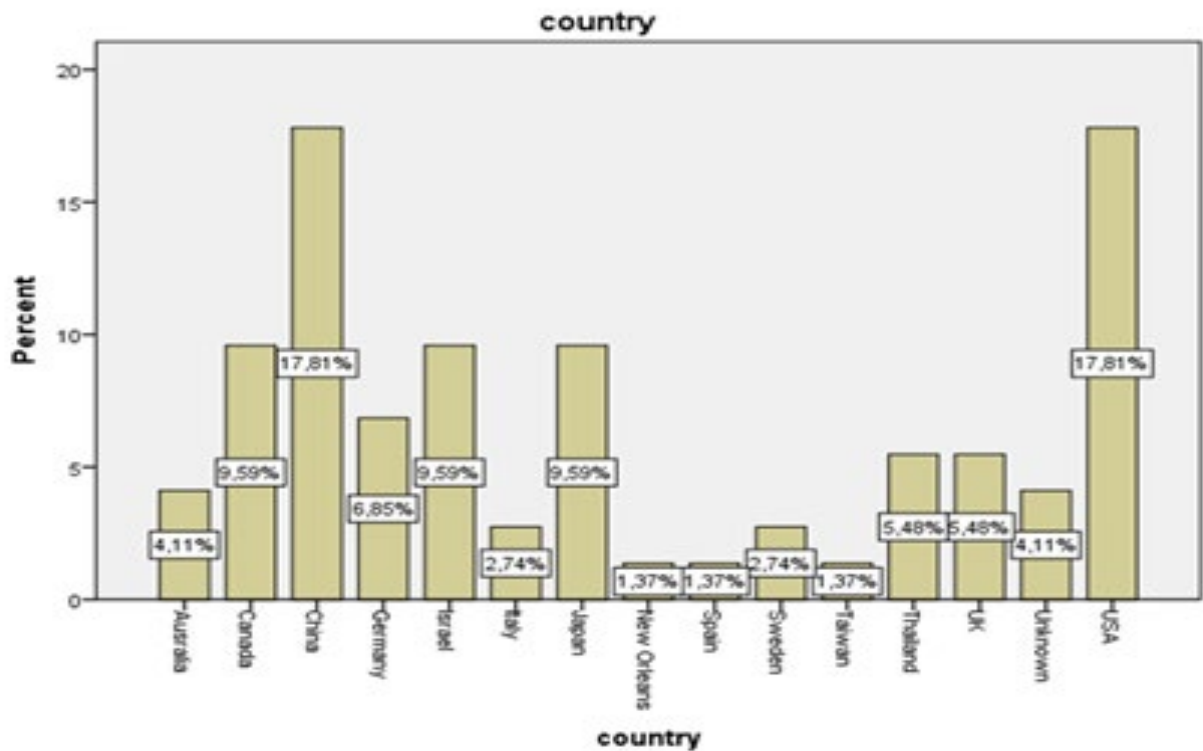
Σχήμα 8. Γεωγραφική προέλευση των μελετών της παρούσας ανασκόπησης (ήπειρος)



Πίνακας 7. Συχνότητες γεωγραφικής προέλευσης μελετών της ανασκόπησης (χώρες)

		country	
		Frequency	Percent
Valid	Australia	3	4,1
	Canada	7	9,6
	China	13	17,8
	Germany	5	6,8
	Israel	7	9,6
	Italy	2	2,7
	Japan	7	9,6
	New Orleans	1	1,4
	Spain	1	1,4
	Sweden	2	2,7
	Taiwan	1	1,4
	Thailand	4	5,5
	UK	4	5,5
	Unknown	3	4,1
	USA	13	17,8

Σχήμα 9. Γεωγραφική προέλευση των μελετών της ανασκόπησης (χώρες)



Πίνακας 8. Αριθμός εμβολιασμένων και ανεμβολίαστων ασθενών στις έρευνες

Εμβολιασμένοι -Ανεμβολίαστοι

	vaccinate	unvaccinated
N	70	59
Minimum	5	53
Maximum	85192	106341
Sum	173782	260334
Mean	2482,60	4412,44
Std. Deviation	10523,867	14065,092

Εντός των ερευνών, μελετώνται οι μεταβλητές των τύπων του ιού της γρίπης, Α και Β (Πίνακας 9). Δεδομένα για τον ιό Α της γρίπης υπάρχουν από 28 έρευνες, ενώ για τον ιό της γρίπης Β, από 46 έρευνες. Από τον ιό της γρίπης Α νόσησαν 10620 παιδιά, με μέσο αριθμό νοσούντων 379,28 ανά έρευνα. Από τον ιό γρίπης Β, νόσησαν 10944 παιδιά στο σύνολο των ερευνών, με μέσο αριθμό 237,91 νοσούντων ανά έρευνα.

Για τους υπότυπους του ιού της γρίπης Α (Πίνακας 9), προκύπτει από την ανασκόπηση ότι υπάρχουν δεδομένα για τον υπότυπο H1N1 από 36 έρευνες, ενώ για τον H3N2 από 35 έρευνες. Από το στέλεχος H1N1 νόσησαν συνολικά το χρονικό διάστημα που εξεταζουμε 8303 παιδιά, ενώ από το στέλεχος H3N2 10030 παιδιά. Μέσος αριθμός νοσούντων ανά έρευνα είναι 230,64 παιδιά για το στέλεχος H1N1, και 286,57 παιδιά για το στέλεχος H3N2.

Πίνακας 9. Αριθμός νοσούντων από τους τύπους και υπότυπους του ιού της γρίπης

	Τύποι και υπότυποι ιού γρίπης			
	flu_A	flu_B	strain_H3N2	strain_H1N1
N	28	46	35	36
Minimum	6,0	1	0	1
Maximum	2098,0	1802	1428	1543
Sum	10620,0	10944	10030	8303
Mean	379,286	237,91	286,57	230,64
Std. Deviation	510,8128	387,887	394,751	376,811

Πίνακας 10. Αριθμός εμβολιασμένων παιδιών βάση τύπου εμβολίου

Τύπος εμβολίων

	type_vaccine_T1 V	type_QIV	type_vaccine_u unknown	type_vaccine _LAIV
N	18	8	7	14
Minimum	8	2	6	12
Maximum	1300	1608	1152	858
Sum	7294	3081	2045	3304
Mean	405,22	385,13	292,14	238,00
Std. Deviation	397,699	535,938	467,730	238,271

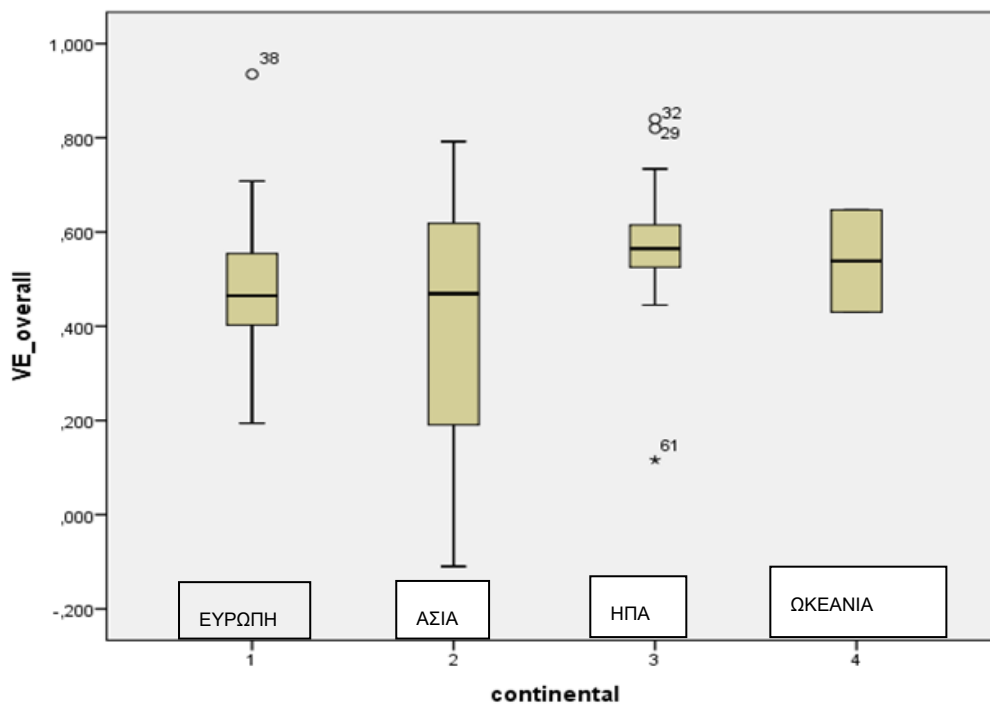
Οι **τύποι των εμβολίων** που μελετήθηκαν ήταν οι εξής : TIV, QIV και LAIV (Πίνακας 10). Υπήρχαν έρευνες όπου αναφέρεται εμβολιασμός χωρίς να καταστεί γνωστός ο τύπος του εμβολίου (unknown). Για τον τύπο TIV, υπάρχουν δεδομένα από 18 έρευνες. Με TIV εμβολιάστηκαν 7294 παιδιά. Ο δεύτερος τύπος εμβολίου, QIV, μελετήθηκε σε 8 έρευνες. Συνολικά φαίνεται να εμβολιάστηκαν με QIV 3081 παιδιά. Για τον τύπο LAIV , υπάρχουν δεδομένα από 14 έρευνες. Συνολικά εμβολιάστηκαν με LAIV 3304 παιδιά. Υπάρχουν, επίσης, 7 έρευνες όπου ο τύπος του εμβολίου δεν αναφέρεται. Παρόλα αυτά, εμβολιάστηκαν 2045 παιδιά με άγνωστο τύπο εμβολίου.

4.2. ΕΠΑΓΩΓΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

4.2.1 Μέση αποτελεσματικότητα εμβολίου της γρίπης ανά ήπειρο

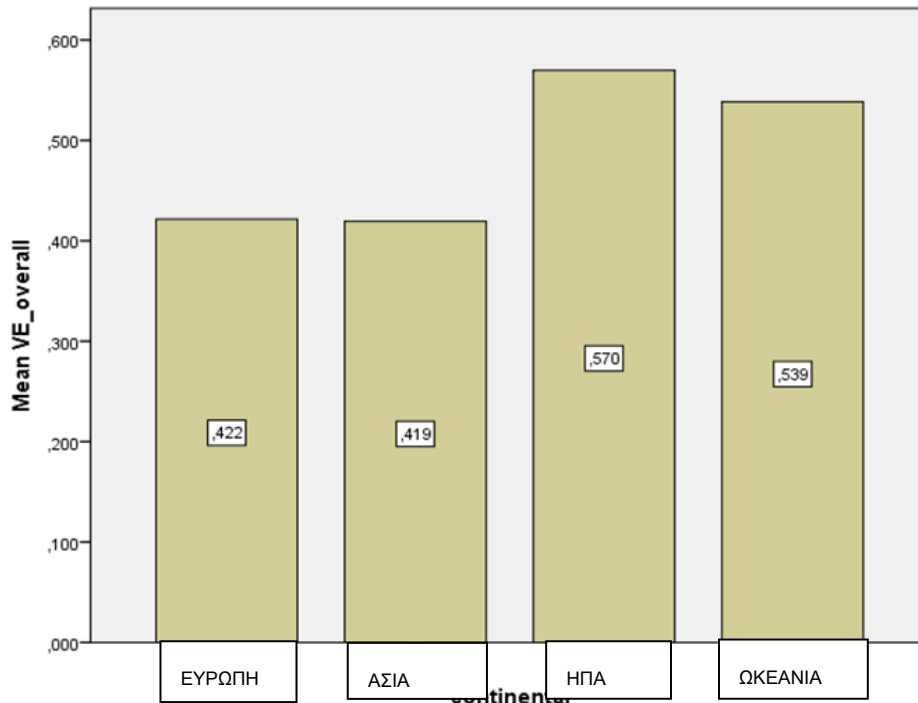
Η πρώτη σχέση που μελετήθηκε στην έρευνα μας είναι η συνολική αποτελεσματικότητα του εμβολίου της γρίπης, που ορίζεται με τη μεταβλητή VE, με τις ηπείρους, που ορίζονται με τη μεταβλητή cont. (Οι ήπειροι ορίζονται στους πίνακες και τα σχήματα αριθμητικά ως εξής : 1= Ευρώπη, 2=Ασία, 3= ΗΠΑ, 4=Ωκεανία) (Σχήμα 10)

Σχήμα 10. Αποτελεσματικότητα εμβολίου της γρίπης (VE) ανά ήπειρο.



Η ποσοτική μεταβλητή ve_overall δεν ακολουθεί την κανονική κατανομή, ενώ η ποιοτική μεταβλητή continent είναι ποιοτική μεταβλητή με 4 κατηγορίες. Το στατιστικό τεστ που χρησιμοποιήθηκε είναι το Kruskal-Wallis .

Σχήμα 11. Γράφημα της αποτελεσματικότητας του εμβολίου τη γρίπης ανά ήπειρο.



Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου της γρίπης συνολικά για τα παιδιά ηλικίας 0-17 ετών ανά ήπειρο είναι (median):

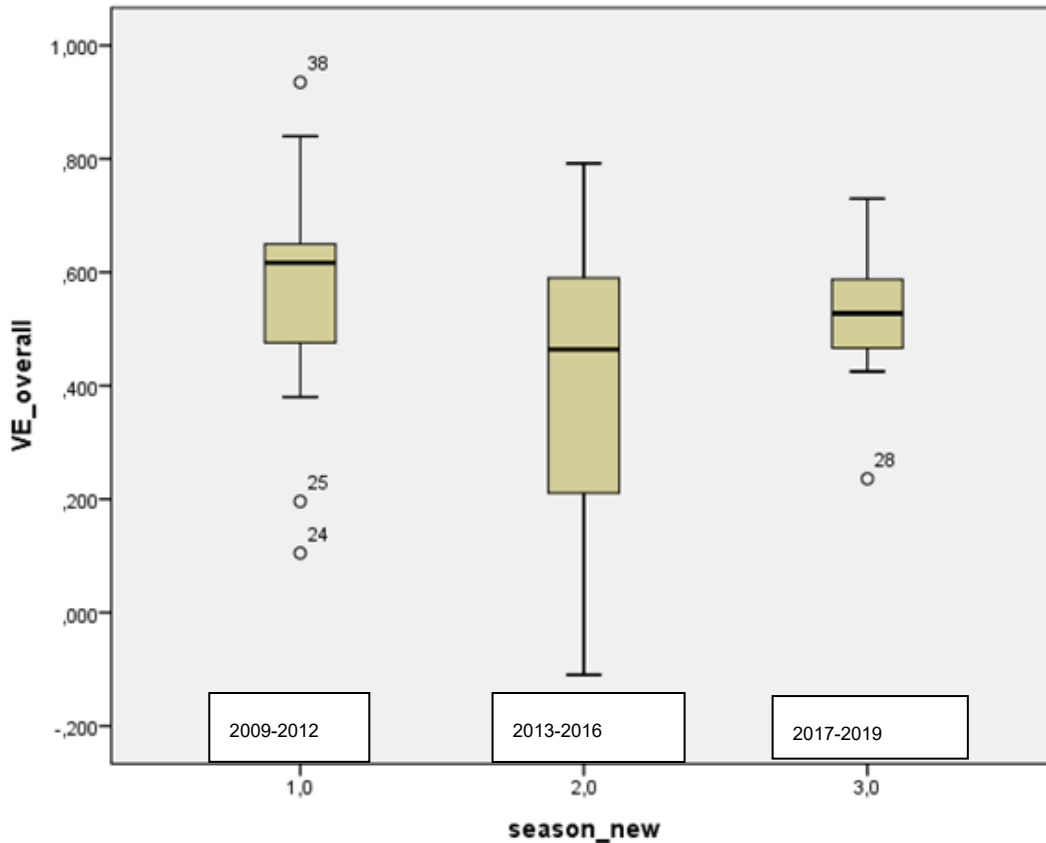
1. Ευρώπη 46.2% (95% CI 33.2- 59.19)
2. Ασία 45.7% (95% CI 33.2- 58.4).
3. ΗΠΑ 56.7% (95% CI 50.6- 62.7)
4. Ωκεανία 53.8% (95% CI -84.-191)

Στον Σχήμα 10, στο boxplot, παρατηρούμε ότι η Ευρώπη και οι ΗΠΑ , περιέχουν κάποιες ακραίες τιμές αποτελεσματικότητας. Ωστόσο, αυτές δεν αποτελούν λόγο διαγραφής τους από τη μελέτη. Επίσης, παρατηρούμε ότι όλες οι μέσες τιμές βρίσκονται σχεδόν στα ίδια επίπεδα. Το P-value που προέκυψε από το στατιστικό τεστ είναι 0.094 (> 0.05), άρα τα αποτελέσματα δεν θεωρούνται στατιστικώς σημαντικά. Αυτό σημαίνει ότι η αποτελεσματικότητα του εμβολίου δεν διαφέρει σημαντικά σε καμία ήπειρο κατά το χρονικό διάστημα που μελετά η παρούσα ανασκόπηση.

4.2.2 Μέση αποτελεσματικότητα εμβολίου της γρίπης ανά χρονικό διάστημα

Το χρονικό διάστημα 2009-2020 , στο οποίο ανήκουν οι επιλέξιμες μελέτες χωρίστηκε σε 3 επιμέρους χρονικά διαστήματα κατά την εξεργασία των δεδομένων. Τα 3 αυτά χρονικά διαστήματα χωρίζονται ως εξής : 1=2009-2012, 2=2013-2016, 3=2017-2019.

Σχήμα 12. Αποτελεσματικότητα εμβολίου της γρίπης ανά χρονική περίοδο (boxplot)



Οι δύο μεταβλητές (VE_overall , year) ελέγχθηκαν με το στατιστικό τεστ Kruskal- Wallis , λόγω μη κανονικότητας της ποσοτικής μεταβλητής VE_overall, ενώ η ποιοτική μεταβλητή year έχει >2 κατηγορίες.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου της γρίπης συνολικά για τα παιδιά ηλικίας 0-17 ετών ανά χρονική περίοδο είναι (Σχήμα 12, Σχήμα 13):

- 2009-2012: 66.8%, (95% CI 57.9- 75.67)
- 2013-2016: 43.3%, (95% CI 34.9 -51.7)
- 2017-2019: 51.59 %, (95% CI 45.3 -57.8)

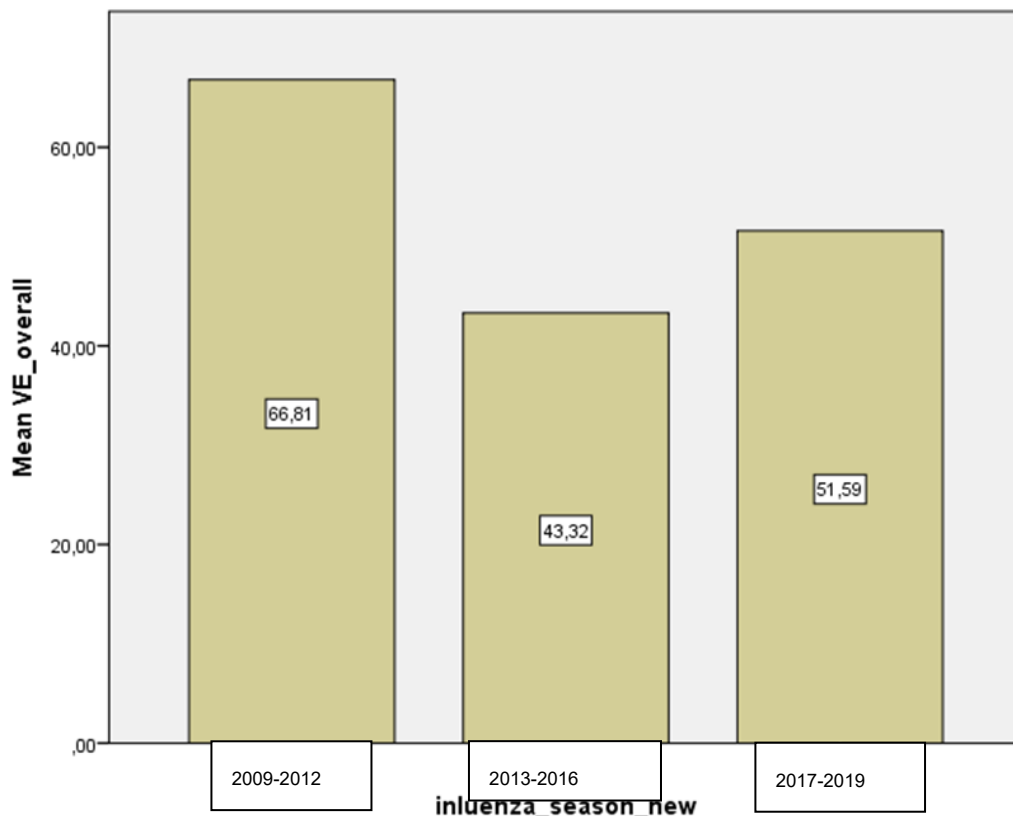
Παρατηρούμε ότι η πρώτη χρονική περίοδος της μελέτης (2009-2012) είναι αυτή που δείχνει το μεγαλύτερο ποσοστό αποτελεσματικότητας, σε σύγκριση με τις επόμενες χρονικές

περιόδους. Αντίθετα, η δεύτερη χρονική περίοδος (2013-2016) παρουσιάζει τη χαμηλότερα αποτελεσματικότητα από όλες τις άλλες περιόδους.

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 12, στο boxplot, οι μέσες τιμές δεν βρίσκονται στα ίδια επίπεδα, με τη μέση τιμή της πρώτης περιόδου να επιβεβαιώνει την υψηλότερη αποτελεσματικότητα, έναντι των άλλων δύο.

Η σύγκριση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου γρίπης σε διαφορετικές χρονικές περιόδους βρήκε στατιστικά σημαντικές διαφορές (P-value: 0.039), γεγονός που σημαίνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα του εμβολίου ανάμεσα στις 3 χρονικές περιόδους, με την χρονική περίοδο 2009-2012 να παρουσιάζει τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.

Σχήμα 13. Αποτελεσματικότητα εμβολίου τη γρίπης ανά χρονική περίοδο



4.2.3 Μέση αποτελεσματικότητα εμβολίου της γρίπης ανά χρονικό διάστημα και ανά ήπειρο

Ένα ακόμα ερευνητικό ερώτημα που τέθηκε ήταν ποια είναι η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ανά χρονική περίοδο και ανά ήπειρο. Για την απάντηση αυτού του ερωτήματος δημιουργήθηκε ένα μοντέλο παλινδρόμησης, σύμφωνα με το οποίο θα ελέγξουμε ποια είναι η αναμενόμενη τιμή του VE (Πίνακας 11, Πίνακας 12).

Πίνακας 11. Στατιστικό μοντέλο παλινδρόμησης.

		Coefficients ^{a,b}				
		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		
Model		B	Std. Error	Beta	t	Sig.
1	continental	,133	,023	,584	5,840	,000
	season_new	,091	,025	,361	3,614	,001

a. Dependent Variable: VE_overall

b. Linear Regression through the Origin

$$Y_{VE_OVERALL} = 0.133 * X_{CONTINENTAL} + 0.091 * X_{SEASON} + e_i$$

Πίνακας 12. Στατιστικά στοιχεία παλινδρόμησης

		ANOVA ^{a,b}				
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	14,712	2	7,356	149,260	,000 ^c
	Residual	3,006	61	,049		
	Total	17,718 ^d	63			

a. Dependent Variable: VE_overall

b. Linear Regression through the Origin

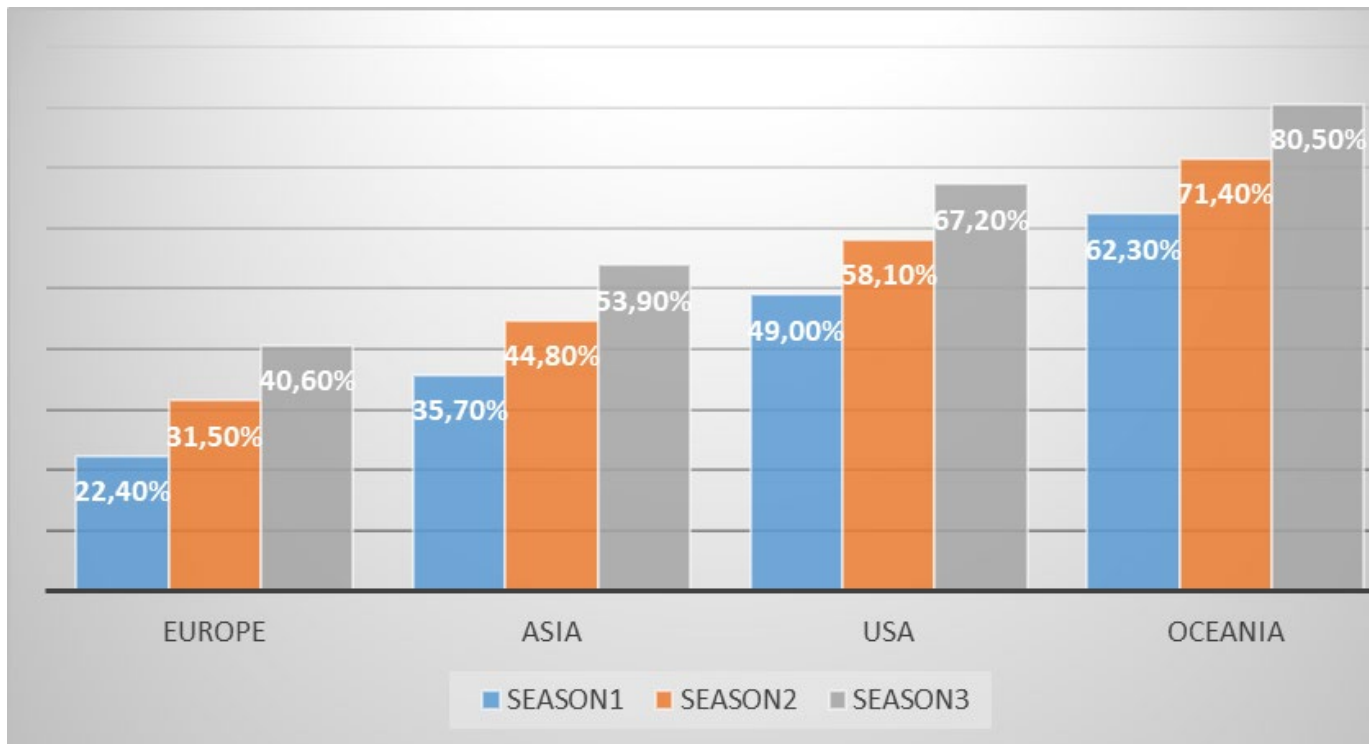
c. Predictors: season_new, continental

d. This total sum of squares is not corrected for the constant because the constant is zero for regression through the origin.

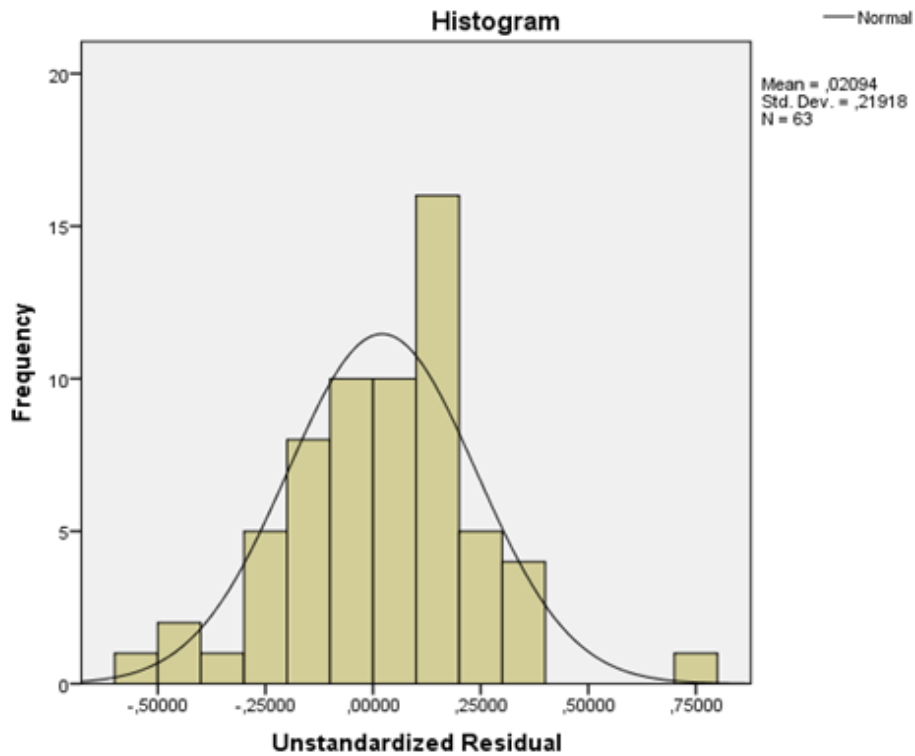
Το τελικό αποτέλεσμα Y , δηλαδή η μεταβλητή $ve_overall$, εξαρτάται από τις τιμές των υπόλοιπων δύο μεταβλητών ($X_{continental}$ για τις ηπείρους, και X_{season} για τα χρονικά διαστήματα)

Όπως φαίνεται από τους παρακάτω πίνακες, ισχύουν οι προϋποθέσεις της παλινδρόμησης(κανονικότητας, ομοσκεδαστικότητας),άρα το μοντέλο της παλινδρόμησης είναι στατιστικά σημαντικό.

Σχήμα 14. Αποτελεσματικότητα του εμβολίου γρίπης ανά χρονική περίοδο σε κάθε ήπειρο.

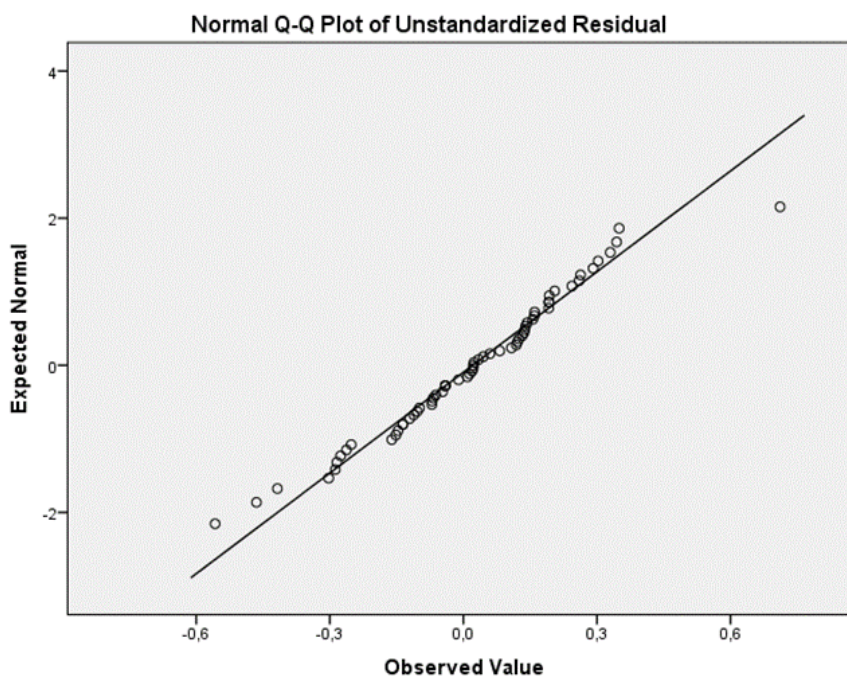


Σχήμα 15. Προϋπόθεση κανονικότητας (ιστόγραμμα)

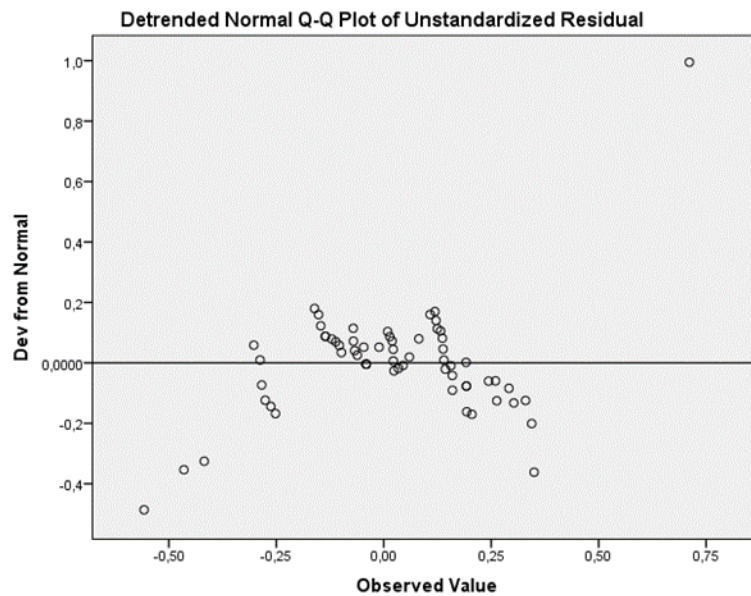


Η κατανομή των σφαλμάτων είναι κανονική (ελέγχεται με τη χρήση ιστογράμματος και Q-Q Plot), ώστε ισχύει η προϋπόθεση της κανονικότητας.

Σχήμα 16. Προϋπόθεση κανονικότητας (Q-Q Plot)



Σχήμα 17. Προϋπόθεση ομοσκεδαστικότητας



Η προϋπόθεση της ομοσκεδαστικότητας ισχύει γιατί όλες οι παρατηρήσεις κινούνται γύρω από το 0. Αυτό σημαίνει ότι η τυπική απόκλιση των σφαλμάτων είναι ίση για όλες τις τιμές της κάθε ανεξάρτητης μεταβλητής.

Για κάθε χρονική περίοδο, έγινε εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου της γρίπης για κάθε ήπειρο.

Παρατηρούμε ότι σε όλες τις ηπείρους, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου είναι μεγαλύτερη στην τελευταία χρονική περίοδο, 2017-2019.

Οι ΗΠΑ έχουν την καλύτερη αποτελεσματικότητα σε όλες τις χρονικές περιόδους, ενώ η Ευρώπη τείνει να έχει διαχρονικά τη μικρότερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με τις υπόλοιπες ηπείρους. Τα δεδομένα από Ωκεανία προέρχονται από μικρό αριθμό μελετών.

Οι αποτελεσματικότητες ανά σεζόν έχουν ως εξής :

Για την Ευρώπη :

2009-2012: 22.4%

2013-2016: 31.5%

2017-2019 :40.6%

Για την Ασία :

2009-2012:35.7%

2013-2016: 44.8%

2017-2019 :53.9%

Για τις ΗΠΑ:

2009-2012 :49.0%

2013-2016: 58.1%

2017-2019: 67.2%

Για την Ωκεανία :

2009-2012 :62.3%

2013-2016 : 71.4%

2017-2019 :80.5%

4.2.4. Μέση αποτελεσματικότητα των τύπων εμβολίου της γρίπης

Μεταξύ των δύο τύπων εμβολίων της γρίπης (αδρανοποιημένου -IIV και ζων εξασθενημένου ιού- LAIV) τίθεται το ερώτημα ποιο από τα δύο είναι περισσότερο αποτελεσματικό.

Οι μεταβλητές IIV και LAIV ακολουθούν και οι δύο την κανονική κατανομή, οπότε διενεργήθηκε μεταξύ τους t-test. Η μέση τιμή της αποτελεσματικότητας του εμβολίου IIV είναι 50.3%, ενώ η μέση τιμή της αποτελεσματικότητας του εμβολίου LAIV είναι 44.3% (Πίνακας 13). Το στατιστικό τεστ αναδεικνύει ένα P-value 0.059,(>0.05), άρα είναι μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα.Επομένως, κανένας τύπος εμβολίου δεν φαίνεται να έχει σημαντικά μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.

Πίνακας 13. Μέσες τιμές αποτελεσματικότητας

	VE_IIV	VE_LAIV	VE_A	VE_H1N1	VE_H3N2	VE_B
Mean	<u>,503750</u>	<u>,443333</u>	<u>,573467</u>	<u>,466935</u>	<u>,188526</u>	<u>,466144</u>
N	12	12	24	20	19	34
Std. Deviation	,2810749	,1377259	,1195442	,3399728	,3703676	,2764323

VE_{IIV} = μέση τιμή αποτελεσματικότητας για τον τύπο εμβολίου IIV, VE_{LAIV} = μέση τιμή αποτελεσματικότητας για το εμβόλιο LAIV, VE_A = μέση τιμή αποτελεσματικότητας εμβολίου για τον ιό γρίπης A, VE_B = μέση τιμή αποτελεσματικότητας εμβολίου για τον ιό γρίπης B, VE_{H1N1} = μέση τιμή αποτελεσματικότητας εμβολίου για το στέλεχος του ιού H1N1, VE_{H3N2} = μέση τιμή αποτελεσματικότητας εμβολίου για το στέλεχος του ιού H3N2.

4.2.5. Μέση αποτελεσματικότητα εμβολίου της γρίπης έναντι των τύπων A και B του ιού της γρίπης.

Οι δύο μεταβλητές, VE_A και VE_B , εκφράζουν την αποτελεσματικότητα όλων των τύπων εμβολίων έναντι των τύπων A και B του ιού της γρίπης, αντίστοιχα. Οι μέσες τιμές του VE είναι 57.3% και 46.6% , αντίστοιχα για τον τύπο ιού A και για τον τύπο ιού B.

Για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας των εμβολίων έναντι του ιού A ή του ιού B, ελέγχθηκε αν οι μεταβλητές ακολουθούν την κανονική κατανομή, και δεδομένης αυτής της ιδιότητας, πραγματοποιήθηκε στατιστικό τεστ t-test. Το t-test έδειξε αποτέλεσμα P-value 0.363 (>0.05), οπότε το αποτέλεσμα δεν είναι στατιστικά σημαντικό. Αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει διαφορά στην αποτελεσματικότητα των εμβολίων έναντι σε κάποιον τύπο ιού της γρίπης , A ή B.

4.2.6. Μέση αποτελεσματικότητα εμβολίου της γρίπης έναντι των υποτύπων του ιού A της γρίπης (H1N1 , H3N2).

Οι πιο συχνοί υπότυποι του ιού A της γρίπης είναι οι H1N1 και H3N2 και στις έρευνες μας αναφέρεται η αποτελεσματικότητά συνολικά των εμβολίων έναντι των δύο αυτών υποτύπων.

Η μέση αποτελεσματικότητα των εμβολίων έναντι του H1N1 είναι 46.6%, ενώ η αντίστοιχη μέση αποτελεσματικότητα έναντι του H3N2 είναι 18.8%. Διενεργήθηκε στατιστικό τεστ για τη σύγκριση των τιμών αυτών, και επιλέχθηκε το t-test λόγω της κανονικής κατανομής που ακολουθούν οι μεταβλητές. Το P-value 0.016 (<0.05) είναι στατιστικά σημαντικό. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει διαφορά στην αποτελεσματικότητα των εμβολίων έναντι των υποτύπων του ιού A της γρίπης, με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι του υποτύπου H1N1 46.6% (95% CI 6.2%-51.9%).

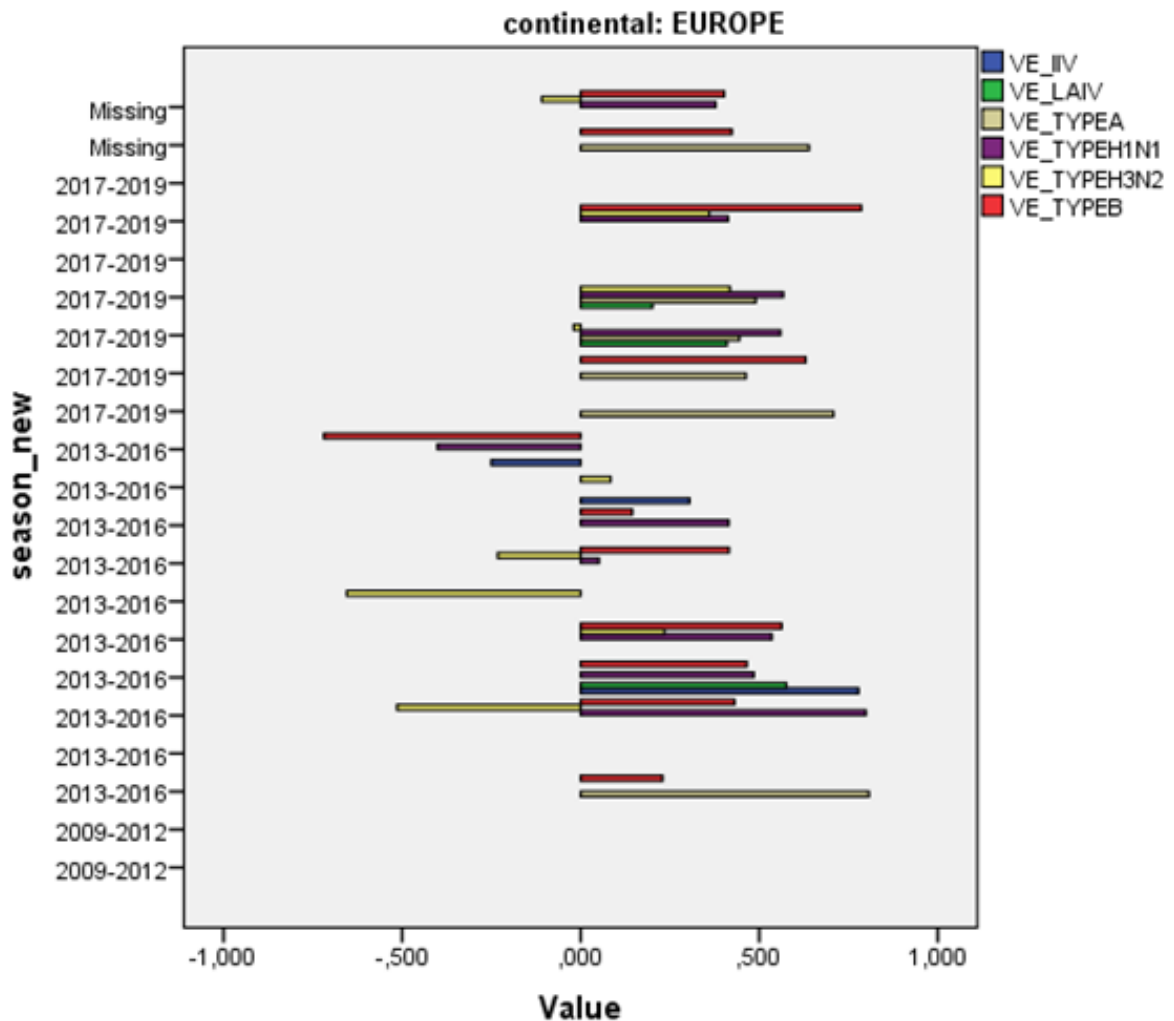
4.3 Συγκρίσεις μεταβλητών μέσω forest plot.

4.3.1 Αποτελεσματικότητα του εμβολίου στην Ευρώπη και την Ασία ανά Χρονική περίοδο

Παρατηρούμε ότι για τη χρονική περίοδο 2009-2012 δεν υπάρχουν μελέτες στη Ευρώπη ,ενώ οι περισσότερες μελέτες παρατηρούνται τη χρονική περίοδο 2017-2019.Σε αυτή τη χρονική περίοδο οι τιμές της αποτελεσματικότητας είναι θετικές. Την περίοδο 2013-2016 έχουν μελετηθεί όλων των ειδών τα εμβόλια (IIV, LAIV) , ενώ για την περίοδο 2017-2019 έχουν μελετηθεί μόνο το LAIV στην Ευρώπη, με εκτιμώμενη αποτελεσματικότητα VE_LAIV 44.3%

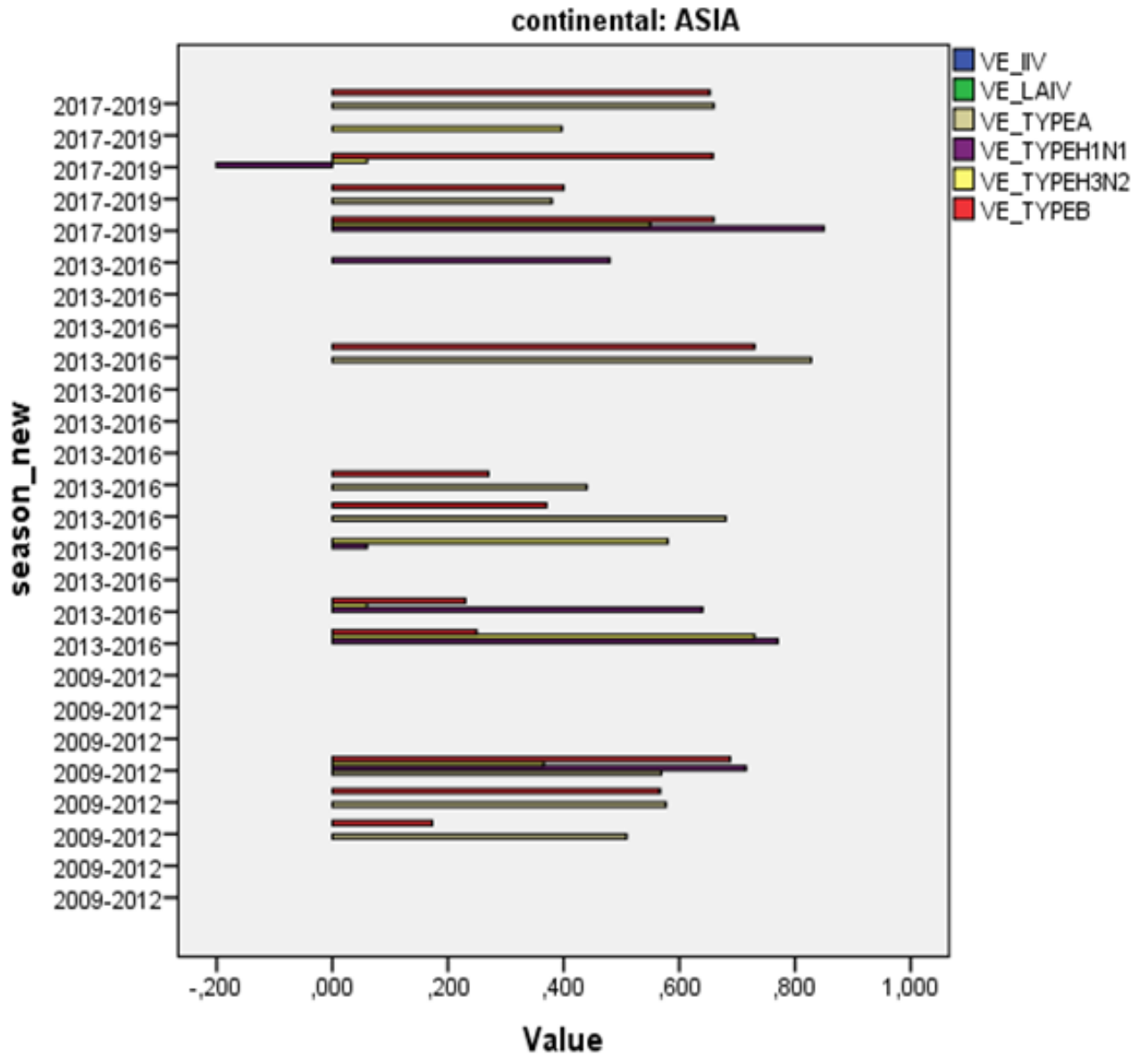
Τόσο τη χρονική περίοδο 2013-2016, όσο και την επόμενη 2017-2019 το στέλεχος H1N1 του ιού είναι παρών, αλλά θετικές τιμές αποτελεσματικότητας υπάρχουν μόνο στην περίοδο 2017-2019.Αντίθετα, το στέλεχος H3N2 του ιού A παρατηρείται κυρίως στις μελέτες της περιόδου 2017-2019.Ο ιός γρίπης B έχει μελετηθεί και στις 2 χρονικές περιόδους, τη δεύτερη 2017-2019 με θετικές τιμές αποτελεσματικότητας.

Σχήμα 18. Forest plot αποτελεσματικότητας του εμβολίου στην Ευρώπη ανά Χρονική περίοδο.



Από το παρακάτω διάγραμμα που αφορά την Ασία, παρατηρούμε ότι υπάρχουν μελέτες για όλων των ειδών των τύπων και των υποτύπων των ιών, με θετικές αποτελεσματικότητες, αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα για κανένα τύπο εμβολίου. Οι περισσότερες μελέτες περιέχουν δεδομένα κυρίως για τον ιό της γρίπης Β, αλλά και για το ιό της γρίπης Α.

Σχήμα 19. Forest plot αποτελεσματικότητας του εμβολίου στην Ασία ανά Χρονική περίοδο.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ιός της γρίπης είναι ένας από τους κυριότερους παθογόνους ιούς που προσβάλλουν το αναπνευστικό σύστημα, ετησίως, είναι παρών κάθε έτος, και χωρίς διακρίσεις ανάμεσα στις ηλικιακές ομάδες. Λόγω του μικρού κύκλου αντιγραφής του ιού και παρατεταμένης ιϊκής φορέας στα μικρά παιδιά, η γρίπη είναι ιδιαίτερα μεταδοτική σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Συνεπώς, όταν τα παιδιά βρίσκονται σε χώρους συνωστισμού, όπως βρεφικοί σταθμοί ή σχολεία, γίνεται εύκολα μετάδοση και στους ενήλικες κηδεμόνες, μέσα σε 1- 2 εβδομάδες. Σε χρόνια επιδημίας, τα ποσοστά προσβολής παιδιών προ-σχολικής ηλικίας μπορούν να ξεπεράσουν το 40%.Αυτά τα παιδιά,τότε, λειτουργούν σαν η κύρια οδός μετάδοσης του ιού στα νοικοκυριά, εξαπλώνοντας τον ιό στα αδέρφια, στους γονείς, ακόμα και στους παππούδες, οι οποίοι μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι απέναντι στη νόσο (Ramet *et al.*, 2006).

Τις προηγούμενες δεκαετίες , πολλές έρευνες και μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει τον σημαντικό αντίκτυπο που έχει η γρίπη στα παιδιά, και υπογράμμισαν την ανάγκη για αποτελεσματικά εμβόλια έναντι του ιού (Edwards *et al.*, 2016).Για τα παιδιά κυκλοφορούν 2 τύποι εμβολίων, το IIV(αδρανοποιημένος, ανενεργός ιός), που περιέχει στελέχη του ιού A (H1N1 και H3N2), καθώς και στελέχη του ιού B (Yamagata και Victoria), και το LAIV (ζων εξασθενημένος ιός) (Yang M-C *et al.*,2017). Βάσει οδηγιών WHO, ο εμβολιασμός στα παιδιά συστήνεται από ηλικία 6 έως 59 μηνών, αρχικά με IIV σε παγκόσμια βάση , ενώ το LAIV έχει εγκριθεί για παιδιά ηλικίας 2 ετών και πάνω, στις ΗΠΑ (Rotrosen *et al.*,2017).

Η παρούσα ανασκόπηση συντίθεται από μελέτες, κυρίως ασθενών-μαρτύρων, που προέρχονται από όλες τις ηπείρους, κυρίως από την Ασία, και ιδιαίτερα την Κίνα, με στόχο να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα του εμβολίου γρίπης (VE%) στα παιδιά από το 2009-2020. Φαίνεται ότι παγκοσμίως η καλύτερη αποτελεσματικότητα του εμβολίου δεν διαφέρει σημαντικά σε καμία ήπειρο. Παράλληλα, η χρονική περίοδος που επετεύχθη παγκοσμίως η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα είναι 2009-2012, με VE 66.%(95% CI 57.9%- 75.67%), και ακολουθεί η χρονική περίοδος 2017-2019 με VE 51.59% (95% CI 45.3%-57.8%) .

Χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο παλινδρόμησης προκειμένου να απαντηθεί το ερευνητικό ερώτημα ποια είναι η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ανά ήπειρο ανά χρονική περίοδο, και φάνηκε ότι οι ΗΠΑ έχουν την καλύτερη αποτελεσματικότητα από όλες τις ηπείρους σε κάθε χρονική περίοδο, αλλά η χρονική περίοδος που όλες οι ήπειροι είχαν καλύτερη αποτελεσματικότητα στα εμβόλια ήταν η περίοδος 2017-2019.

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Kalligeros *et al.*,(2020) που μελετά το χρονικό διάστημα 2005-2019, η συνολική αποτελεσματικότητα των εμβολίων ήταν 57.48%,

αλλά σε παιδιά που νοσηλεύτηκαν για λοίμωξη από τον ιό γρίπης. Επίσης, όσον αφορά τη χρονική περίοδο με την καλύτερη αποτελεσματικότητα, οι Kalligeros *et al.*, αναδεικνύουν τη χρονιά 2018-2019, με VE 72.29% (95% CI 36.06-108.52). Στη δική μας ανασκόπηση, η καλύτερη αποτελεσματικότητα αναδείχθηκε τη χρονική περίοδο 2009-2012 (VE 66.8%, 95% CI 57.9%-75.67%), ενώ και οι δύο ανασκοπήσεις εξετάζουν το ίδιο περίπου χρονικό διάστημα. Η χειρότερη αποτελεσματικότητα χρονικά συμπίπτει εν μέρει και στις δύο ανασκοπήσεις: στην ανασκόπηση Kalligeros *et al.*, είναι η χρονιά 2016-2017 (με VE 43.72%, 95% CI 25.32-62.21), και στην παρούσα ανασκόπηση η χρονική περίοδος 2013-2016 (με VE 43.3%, 95% CI 34.9%-51.7%). Η χρονιά 2016 περιλαμβάνεται και στις δύο ανασκοπήσεις ως η χρονιά με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα.

Στην παρούσα ανασκόπηση, η αποτελεσματικότητα των εμβολίων έναντι του ιού A της γρίπης ήταν 57.3%, και για τον ιό της γρίπης B 46.6%. Φάνηκε, ωστόσο ότι αυτή η διαφορά στην αποτελεσματικότητα δεν είναι στατιστικά σημαντική. Επομένως, τα εμβόλια δρουν το ίδιο απέναντι στον τύπο A ή B του ιού.

Οι δύο πιο σημαντικοί υπότυποι του ιού της γρίπης A είναι ο H1N1 και ο H3N2. Στην έρευνά μας ήταν εφικτή η σύγκριση της αποτελεσματικότητας των εμβολίων έναντι των συγκεκριμένων υποτύπων ιών, και φάνηκε με στατιστικά σημαντική διαφορά ότι τα εμβόλια ήταν περισσότερο αποτελεσματικά έναντι του H1N1 με VE 46.6% (95% CI 6.2%-51.9%)

Κυκλοφορούν δύο τύποι εμβολίων στα παιδιά, το τριδύναμο εξασθενημένο (IIV), και το αδρανοποιημένο ενδορρινικό (LAIV), και από την παρούσα ανασκόπηση φάνηκε κανένα είδος εμβολίου δεν είναι σημαντικά πιο αποτελεσματικό από το άλλο.

Η ανασκόπηση των Jefferson *et al.*, (2018) δείχνει ότι τα LAIV έχουν καλή σχετική αποτελεσματικότητα συνολικά (έως και 80%), αλλά χαμηλότερη σχετική αποτελεσματικότητα (περίπου 33%) σε παιδιά ηλικίας κάτω των δυο ετών. (Jefferson *et al.*, 2018) Η ανασκόπηση αποτελούνταν από 41 κλινικές δοκιμές (> 200.000 παιδιά). Οι περισσότερες από τις μελέτες διεξήχθησαν σε παιδιά άνω των δύο ετών και συνέκριναν ζωντανά εξασθενημένα ή απενεργοποιημένα εμβόλια με εικονικό φάρμακο ή χωρίς εμβόλιο (Jefferson *et al.*, 2018). Διεξήχθησαν μελέτες κατά τη διάρκεια των εποχών γρίπης στις ΗΠΑ, τη Δυτική Ευρώπη, τη Ρωσία και το Μπαγκλαντές μεταξύ 1984 και 2013. Οι περιοριστικές αναλύσεις σε μελέτες με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης λαθών έδειξαν ότι η γρίπη και η μέση ωτίτιδα ήταν τα μόνα αποτελέσματα όπου ο αντίκτυπος της λαθών ήταν αμελητέος (Jefferson *et al.*, 2018). Κάτω των έξι ετών, το TIV δεν παρέχει σημαντική προστασία έναντι της γρίπης (δεν έχει σημαντική αποτελεσματικότητα). Κάτω από δύο χρόνια ηλικίας δεν υπάρχουν ενδείξεις επίδρασης ούτε του LAIV ούτε του TIV (Jefferson *et al.*, 2018).

Λαμβάνοντας υπόψιν τη συστηματική ανασκόπηση των Mallory *et al.*,(2019), όπου συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα του LAIV και του IIV, παρατηρεί κανείς ότι το LAIV έχει καλύτερη αποτελεσματικότητα από το IIV έναντι όλων των τύπων ιών (69% και 47% αντίστοιχα για κάθε τύπο εμβολίου. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τα δικά μας, καθώς κανένα δεν υπερέιχε του άλλου. Στην παραπάνω συστηματική ανασκόπηση, γίνεται σύγκριση της αποτελεσματικότητας του LAIV και του IIV έναντι του A/H3N2 , με ποσοστά 51% και 46% αντίστοιχα. Επίσης, γίνεται σύγκριση της αποτελεσματικότητας του LAIV και του IIV έναντι του ιού γρίπης B, με ποσοστά 73% και 58% αντίστοιχα (Mallory *et al.*, 2019). Παρόμοια αποτελέσματα δεν προκύπτουν από τη δική μας ανασκόπηση, καθώς έχουμε δεδομένα συνολικά για την αποτελεσματικότητα έναντι των ιών A, H3N2 και B.

Η παρούσα ανασκόπηση είχε τους εξής περιορισμούς : στα πλαίσια εκπόνησης μεταπτυχιακής εργασίας, η επιλογή των μελετών και η εξαγωγή των δεδομένων έγιναν από έναν ανεξάρτητο συγγραφέα. Τα δεδομένα προήλθαν από μελέτες παγκοσμίως, όμως λόγω τα δεδομένα από Ωκεανία εξήχθησαν από μικρό αριθμό μελετών, καθώς δεν βρέθηκαν δημοσιευμένες μελέτες από αυτή την ήπειρο που να πληρούν τα κριτήρια ενταξής τους στην μελέτη. Καμία μελέτη δεν έχει σημειωθεί στον ελλαδικό χώρο. Επίσης, υπήρξε περιορισμός στην μελέτη των εμβολιασθέντων παιδιών, ελλείψεως κατάλληλων στοιχείων για επεξεργασία από τις έρευνες.

Συμπερασματικά, αναφέρουμε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των εμβολίων της γρίπης σε παγκόσμιο επίπεδο, πιο συγκεκριμένα ανά ήπειρο και για τις χρονικές περιόδους 2009-2020. Επίσης, μας δόθηκε η ευκαρία να εξάγουμε κάποια αποτελέσματα για επιμέρους αποτελεσματικότητες, όπως μεταξύ των τύπων των ιών της γρίπης (A & B), των υποτύπων H1N1 και H3N2, καθώς και μεταξύ των τύπων των εμβολίων IIV και LAIV. Σκοπός ήταν να αναδειχθεί η σημασία του εμβολιασμού στα παιδιά καθολικά.

Τα εμβόλια εποχικής γρίπης προς το παρόν δεν είναι υποχρεωτικά και συχνά είναι αυτοχρηματοδοτούμενα στις περισσότερες χώρες, οι οποίες υποφέρουν από χαμηλή εμβολιαστική κάλυψη παγκοσμίως, ακόμη και σε ομάδες υψηλού κινδύνου (Zhou *et al.*, 2018). Εντυπώσεις περί χαμηλής αποτελεσματικότητας του εμβολίου και φόβοι ασφαλείας του εμβολίου, μπορούν εύκολα να ενισχυθούν μέσω των μέσων μαζικής ενημέρωσης, παρακωλύοντας πολύ την εμπιστοσύνη του κοινού και τη μείωση της πρόσληψης εμβολίων συχνά να προκαλέσει μακροχρόνιες επιπτώσεις (Zhou *et al.*, 2018).

Για παράδειγμα, στην Αυστραλία οι γονείς έδειξαν χαμηλότερη εμπιστοσύνη ,το 2010-2012 από ό, τι το 2008-2009, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε μικρά παιδιά μετά τη λήψη εμβολίου εποχικής γρίπης (Zhou *et al*, 2018).

Συμπερασματικά, από την παρούσα ανασκόπηση προκύπτει ότι η αποτελεσματικότητα των εμβολίων γρίπης δεν είναι η βέλτιστη δυνατή.Επίσης, οι μεταβολές της αποτελεσματικότητας διαφέρουν σε διαφορετικές χρονιές. Ωστόσο, σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές παγκοσμίως δεν υπάρχει σημαντική διαφορά της αποτελεσματικότητας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 : ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ

Άρθρα

- ADRIAN J REBER, J. H. K., LAURA A. COLEMAN, SARAH M. SPENCER ET AL 2016. Seasonal Influenza Vaccination of Children Induces Humoral and Cell-Mediated Immunity Beyond the Current Season: Cross-reactivity with Past and Future Strains. *Journal of Infectious Diseases*.
- AGOR, J. K. & OZALTIN, O. Y. 2018. Models for predicting the evolution of influenza to inform vaccine strain selection. *Hum Vaccin Immunother*, 14, 678-683.
- AINSLIE, K. E. C., HABER, M. & ORENSTEIN, W. A. 2019. Bias of influenza vaccine effectiveness estimates from test-negative studies conducted during an influenza pandemic. *Vaccine*, 37, 1987-1993.
- ANDO, S. 2018. Effectiveness of quadrivalent influenza vaccine based on the test-negative control study in children during the 2016-2017 season. *J Infect Chemother*, 24, 782-788.
- BACKER, J. A., WALLINGA, J., MEIJER, A., DONKER, G. A., VAN DER HOEK, W. & VAN BOVEN, M. 2019. The impact of influenza vaccination on infection, hospitalisation and mortality in the Netherlands between 2003 and 2015. *Epidemics*, 26, 77-85.
- BARR, I. G., DONIS, R. O., KATZ, J. M., MCCAULEY, J. W., ODAGIRI, T., TRUSHEIM, H., TSAI, T. F. & WENTWORTH, D. E. 2018. Cell culture-derived influenza vaccines in the severe 2017-2018 epidemic season: a step towards improved influenza vaccine effectiveness. *NPJ Vaccines*, 3, 44.
- BARTOSZKO, J. J., MCNAMARA, I. F., ARAS, O. A. Z., HYLTON, D. A., ZHANG, Y. B., MALHOTRA, D., HYETT, S. L., MORASSUT, R. E., RUDZIAK, P. & LOEB, M. 2018. Does consecutive influenza vaccination reduce protection against influenza: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 36, 3434-3444.
- BASELGA-MORENO, V., TRUSHAKOVA, S., MCNEIL, S., SOMININA, A., NUNES, M. C., DRAGANESCU, A., UNAL, S., KOUL, P., KYNCL, J., ZHANG, T., KUATBAYEVA, A., BEN-SALAH, A., BURTSEVA, E., PUIG-BARBERA, J., DIEZ-DOMINGO, J. & GLOBAL INFLUENZA HOSPITAL SURVEILLANCE, N. 2019. Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2016-2017 season in the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN). *BMC Public Health*, 19, 487.
- BEDNARSKA, K., HALLMANN-SZELINSKA, E., KONDRATIUK, K. & BRYDAK, L. B. 2016. Antigenic Drift of A/H3N2/Virus and Circulation of Influenza-Like Viruses During the 2014/2015 Influenza Season in Poland. *Adv Exp Med Biol*, 905, 33-8.
- BEKKAT-BERKANI, R. & ROMANO-MAZZOTTI, L. 2018. Understanding the unique characteristics of seasonal influenza illness to improve vaccine uptake in the US. *Vaccine*, 36, 7276-7285.
- BELONGIA, E. A., SKOWRONSKI, D. M., MCLEAN, H. Q., CHAMBERS, C., SUNDARAM, M. E. & DE SERRES, G. 2017. Repeated annual influenza vaccination and vaccine effectiveness: review of evidence. *Expert Rev Vaccines*, 16, 1-14.

- BENJAMIN B LINDSEY, E. P. A., BEATE KAMPMANN, THUSHAN I DE SILVA 2018. The efficacy, effectiveness, and immunogenicity of influenza vaccines in Africa: a systematic review. *Lancet Infect Dis*.
- BERIT MØRLAND, A. B. B., JAN EILERT FUGLESANG, LARS R. HAAHEIM, ØISTEIN LØVOLL, RAGNAR SALMÉN, HAAKON SJURSEN, IVAR S. KRISTIANSEN, TORBJØRN WISLØFF, IDA-KRISTIN ØRJ 2005. Effect of oseltamivir (TamifluR) for the prevention and treatment of influenza during an influenza pandemic. *Centre for the Health Services*.
- BLANCO-LOBO, P., NOGALES, A., RODRIGUEZ, L. & MARTINEZ-SOBRIDO, L. 2019. Novel Approaches for The Development of Live Attenuated Influenza Vaccines. *Viruses*, 11.
- BLYTH, C. C., CHENG, A. C., FINUCANE, C., JACOBY, P., EFFLER, P. V., SMITH, D. W., KELLY, H., MACARTNEY, K. K. & RICHMOND, P. C. 2015. The effectiveness of influenza vaccination in preventing hospitalisation in children in Western Australia. *Vaccine*, 33, 7239-7244.
- BLYTH, C. C., JACOBY, P., EFFLER, P. V., KELLY, H., SMITH, D. W., ROBINS, C., WILLIS, G. A., LEVY, A., KEIL, A. D., RICHMOND, P. C. & TEAM, W. S. 2014. Effectiveness of trivalent flu vaccine in healthy young children. *Pediatrics*, 133, e1218-25.
- BOUVIER, N. M. 2018. The Future of Influenza Vaccines: A Historical and Clinical Perspective. *Vaccines (Basel)*, 6.
- BRENDAN FLANNERY, J. R. C., EDWARD A. BELONGIA, HUONG Q. MCLEAN, MANJUSHA GAGLANI, Interim Estimates of 2017–18 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness — United States, February 2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67.
- BUCHAN, S. A., BOOTH, S., SCOTT, A. N., SIMMONDS, K. A., SVENSON, L. W., DREWS, S. J., RUSSELL, M. L., CROWCROFT, N. S., LOEB, M., WARSHAWSKY, B. F. & KWONG, J. C. 2018. Effectiveness of Live Attenuated vs Inactivated Influenza Vaccines in Children During the 2012-2013 Through 2015-2016 Influenza Seasons in Alberta, Canada: A Canadian Immunization Research Network (CIRN) Study. *JAMA Pediatr*, 172, e181514.
- BUCHAN SA, C. H., CAMPITELLI MA, CROWCROFT NS, GUBBAY JB, KARNAUCHOW T, ET AL. 2017. Vaccine effectiveness against laboratoryconfirmed influenza hospitalizations among young children during the 2010-11 to 2013-14 influenza seasons in Ontario, Canada. . *PLoS ONE* 12, 11.
- CAMPBELL, A. J. P. & GROHSKOPF, L. A. 2018. Updates on Influenza Vaccination in Children. *Infect Dis Clin North Am*, 32, 75-89.
- CASPARD, H., GAGLANI, M., CLIPPER, L., BELONGIA, E. A., MCLEAN, H. Q., GRIFFIN, M. R., TALBOT, H. K., POEHLING, K. A., PETERS, T. R., VENEY, N. & AMBROSE, C. S. 2016. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children 2-17 years of age in 2013-2014 in the United States. *Vaccine*, 34, 77-82.
- CASPARD, H., MALLORY, R. M., YU, J. & AMBROSE, C. S. 2017. Live-Attenuated Influenza Vaccine Effectiveness in Children From 2009 to 2015-2016: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*, 4, ofx111.
- CHENG, A. C., MACARTNEY, K. K., WATERER, G. W., KOTSIMBOS, T., KELLY, P. M., BLYTH, C. C. & INFLUENZA COMPLICATIONS ALERT NETWORK, I. 2017. Repeated Vaccination Does Not Appear to Impact Upon Influenza Vaccine Effectiveness Against Hospitalization With Confirmed Influenza. *Clin Infect Dis*, 64, 1564-1572.

- CHIAPPINI, E., PETROLINI, C., SANDINI, E., LICARI, A., PUGNI, L., MOSCA, F. A. & MARSEGLIA, G. L. 2019. Update on vaccination of preterm infants: a systematic review about safety and efficacy/effectiveness. Proposal for a position statement by Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. *Expert Rev Vaccines*, 18, 523-545.
- CHIU, S. S., FENG, S., CHAN, K. H., LO, J. Y., CHAN, E. L., SO, L. Y., COWLING, B. J. & PEIRIS, J. S. 2016. Hospital-based vaccine effectiveness against influenza B lineages, Hong Kong, 2009-14. *Vaccine*, 34, 2164-9.
- CHIU, S. S., KWAN, M. Y. W., FENG, S., WONG, J. S. C., LEUNG, C. W., CHAN, E. L. Y., CHAN, K. H., NG, T. K., TO, W. K., COWLING, B. J. & PEIRIS, J. S. M. 2018a. Influenza Vaccine Effectiveness Against Influenza A(H3N2) Hospitalizations in Children in Hong Kong in a Prolonged Season, 2016/2017. *J Infect Dis*, 217, 1365-1371.
- CHIU, S. S., KWAN, M. Y. W., FENG, S., WONG, J. S. C., LEUNG, C. W., CHAN, E. L. Y., PEIRIS, J. S. M. & COWLING, B. J. 2018b. Interim estimate of influenza vaccine effectiveness in hospitalised children, Hong Kong, 2017/18. *Euro Surveill*, 23.
- CHUA, H., CHIU, S. S., CHAN, E. L. Y., FENG, S., KWAN, M. Y. W., WONG, J. S. C., PEIRIS, J. S. M. & COWLING, B. J. 2019. Effectiveness of Partial and Full Influenza Vaccination Among Children Aged <9 Years in Hong Kong, 2011-2019. *J Infect Dis*, 220, 1568-1576.
- COELINGH, K., OLAJIDE, I. R., MACDONALD, P. & YOGEV, R. 2015. Efficacy and effectiveness of live attenuated influenza vaccine in school-age children. *Expert Rev Vaccines*, 14, 1331-46.
- COLE, K. S., MARTIN, J. M., HORNE, W. T., LIN, C. J., NOWALK, M. P., ALCORN, J. F. & ZIMMERMAN, R. K. 2017. Differential gene expression elicited by children in response to the 2015-16 live attenuated versus inactivated influenza vaccine. *Vaccine*, 35, 6893-6897.
- COWLING, B. J., CHAN, K. H., FENG, S., CHAN, E. L., LO, J. Y., PEIRIS, J. S. & CHIU, S. S. 2014. The effectiveness of influenza vaccination in preventing hospitalizations in children in Hong Kong, 2009-2013. *Vaccine*, 32, 5278-84.
- COWLING, B. J., KWAN, M. Y., WONG, J. S., FENG, S., LEUNG, C. W., CHAN, E. L., CHAN, K. H., NG, T. K., TO, W. K., PEIRIS, M. J. & CHIU, S. S. 2017. Interim estimates of the effectiveness of influenza vaccination against influenza-associated hospitalization in children in Hong Kong, 2015-16. *Influenza Other Respir Viruses*, 11, 61-65.
- D'ANGIOLELLA, L. S., LAFRANCONI, A., CORTESI, P. A., ROTA, S., CESANA, G. & MANTOVANI, L. G. 2018. Costs and effectiveness of influenza vaccination: a systematic review. *Ann Ist Super Sanita*, 54, 49-57.
- DHARMARAJ P, S. R. 2009. Vaccines for Preventing Influenza in people with Cystic Fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- DISEASES, A. C. O. I. 2018. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2018–2019. *Pediatrics*, 142.
- DOMINGUEZ, A., GODOY, P. & TORNER, N. 2016. The Effectiveness of Influenza Vaccination in Different Groups. *Expert Rev Vaccines*, 15, 751-64.
- EICHELBERGER, M. C., MORENS, D. M. & TAUBENBERGER, J. K. 2018. Neuraminidase as an influenza vaccine antigen: a low hanging fruit, ready for picking to improve vaccine effectiveness. *Curr Opin Immunol*, 53, 38-44.

- EISENBERG, K. W., SZILAGYI, P. G., FAIRBROTHER, G., GRIFFIN, M. R., STAAT, M., SHONE, L. P., WEINBERG, G. A., HALL, C. B., POEHLING, K. A., EDWARDS, K. M., LOFTHUS, G., FISHER, S. G., BRIDGES, C. B., IWANE, M. K. & NEW VACCINE SURVEILLANCE, N. 2008. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in children 6 to 59 months of age during the 2003-2004 and 2004-2005 influenza seasons. *Pediatrics*, 122, 911-9.
- ELLINGSON, M. K., DUDLEY, M. Z., LIMAYE, R. J., SALMON, D. A., O'LEARY, S. T. & OMER, S. B. 2019. Enhancing uptake of influenza maternal vaccine. *Expert Rev Vaccines*, 18, 191-204.
- ESPOSITO, S. & PRINCIPI, N. 2011. Different influenza vaccine formulations and adjuvants for childhood influenza vaccination. *Vaccine*, 29, 7535-41.
- FLANNERY, B., REYNOLDS, S. B., BLANTON, L., SANTIBANEZ, T. A., O'HALLORAN, A., LU, P. J., CHEN, J., FOPPA, I. M., GARGIULLO, P., BRESEE, J., SINGLETON, J. A. & FRY, A. M. 2017. Influenza Vaccine Effectiveness Against Pediatric Deaths: 2010-2014. *Pediatrics*, 139.
- FLANNERY, B., SMITH, C., GARTEN, R. J., LEVINE, M. Z., CHUNG, J. R., JACKSON, M. L., JACKSON, L. A., MONTO, A. S., MARTIN, E. T., BELONGIA, E. A., MCLEAN, H. Q., GAGLANI, M., MURTHY, K., ZIMMERMAN, R., NOWALK, M. P., GRIFFIN, M. R., KEIPP TALBOT, H., TREANOR, J. J., WENTWORTH, D. E. & FRY, A. M. 2018. Influence of Birth Cohort on Effectiveness of 2015-2016 Influenza Vaccine Against Medically Attended Illness Due to 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus in the United States. *J Infect Dis*, 218, 189-196.
- FLANNERY, B., ZIMMERMAN, R. K., GUBAREVA, L. V., GARTEN, R. J., CHUNG, J. R., NOWALK, M. P., JACKSON, M. L., JACKSON, L. A., MONTO, A. S., OHMIT, S. E., BELONGIA, E. A., MCLEAN, H. Q., GAGLANI, M., PIEDRA, P. A., MISHIN, V. P., CHESNOKOV, A. P., SPENCER, S., THAKER, S. N., BARNES, J. R., FOUST, A., SESSIONS, W., XU, X., KATZ, J. & FRY, A. M. 2016. Enhanced Genetic Characterization of Influenza A(H3N2) Viruses and Vaccine Effectiveness by Genetic Group, 2014-2015. *J Infect Dis*, 214, 1010-9.
- FOGEL, B. & HICKS, S. 2017. Influenza vaccination rates in children decline when the live attenuated influenza vaccine is not recommended. *Vaccine*, 35, 5278-5282.
- FU, C., XU, J., LIN, J., WANG, M., LI, K., GE, J. & THOMPSON, M. G. 2015. Concurrent and cross-season protection of inactivated influenza vaccine against A(H1N1)pdm09 illness among young children: 2012-2013 case-control evaluation of influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*, 33, 2917-21.
- GAGLANI, M., PRUSZYNSKI, J., MURTHY, K., CLIPPER, L., ROBERTSON, A., REIS, M., CHUNG, J. R., PIEDRA, P. A., AVADHANULA, V., NOWALK, M. P., ZIMMERMAN, R. K., JACKSON, M. L., JACKSON, L. A., PETRIE, J. G., OHMIT, S. E., MONTO, A. S., MCLEAN, H. Q., BELONGIA, E. A., FRY, A. M. & FLANNERY, B. 2016. Influenza Vaccine Effectiveness Against 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Differed by Vaccine Type During 2013-2014 in the United States. *J Infect Dis*, 213, 1546-56.
- GAVIGAN, P. & MCCULLERS, J. A. 2019. Influenza: annual seasonal severity. *Curr Opin Pediatr*, 31, 112-118.
- GENTILE, A., PAGET, J., BELLEI, N., TORRES, J. P., VAZQUEZ, C., LAGUNA-TORRES, V. A., PLOTKIN, S. & GII 2019. Influenza in Latin America: A report from the Global Influenza Initiative (GII). *Vaccine*, 37, 2670-2678.

- GILCA, R., DECEUNINCK, G., DE SERRES, G., BOULIANNE, N., SAUVAGEAU, C., QUACH, C., BOUCHER, F. D. & SKOWRONSKI, D. M. 2011. Effectiveness of pandemic H1N1 vaccine against influenza-related hospitalization in children. *Pediatrics*, 128, e1084-91.
- GILL, M. A. & SCHLAUDECKER, E. P. 2018. Perspectives from the Society for Pediatric Research: Decreased Effectiveness of the Live Attenuated Influenza Vaccine. *Pediatr Res*, 83, 31-40.
- GONZALEZ DE DIOS, J., RODRIGO GONZALO DE LIRIA, C., PIEDRA, P. A., CORRETGER RAUET, J. M. & MORENO-PEREZ, D. 2013. [Universal immunisation against influenza in paediatrics, yes or no?]. *An Pediatr (Barc)*, 79, 261 e1-261 e11.
- GROUP., A. A. B. I. V. W. 2017. Epidemiology and prevention of influenza in children in Argentina and Brazil. *Rev Panam Salud Publica.* , 41.
- HADLER, J. L., BAKER, T. N., PAPADOUKA, V., FRANCE, A. M., ZIMMERMAN, C., LIVINGSTON, K. A. & ZUCKER, J. R. 2012. Effectiveness of 1 dose of 2009 influenza A (H1N1) vaccine at preventing hospitalization with pandemic H1N1 influenza in children aged 7 months-9 years. *J Infect Dis*, 206, 49-55.
- HARDELID, P., GHEBREMICHAEL-WELDESELASSIE, Y., WHITAKER, H., RAIT, G., GILBERT, R. & PETERSEN, I. 2018. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine in preventing amoxicillin prescribing in preschool children: a self-controlled case series study. *J Antimicrob Chemother*, 73, 779-786.
- HEIKKINEN, T., SILVENNOINEN, H., HEINONEN, S. & VUORINEN, T. 2016. Clinical and socioeconomic impact of moderate-to-severe versus mild influenza in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 35, 1107-13.
- HEIKKINEN, T., TSOLIA, M. & FINN, A. 2013. Vaccination of healthy children against seasonal influenza: a European perspective. *Pediatr Infect Dis J*, 32, 881-8.
- JEFFERSON, T., RIVETTI, A., DI PIETRANTONJ, C. & DEMICHELI, V. 2018. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2, CD004879.
- JIMENEZ-GARCIA, R., HERNANDEZ-BARRERA, V., CARRASCO-GARRIDO, P., LOPEZ DE ANDRES, A., PEREZ, N. & DE MIGUEL, A. G. 2008. Influenza vaccination coverages among children, adults, health care workers and immigrants in Spain: related factors and trends, 2003-2006. *J Infect*, 57, 472-80.
- JOSHI, A. Y., IYER, V. N., ST SAUVER, J. L., JACOBSON, R. M. & BOYCE, T. G. 2009. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children less than 5 years of age over multiple influenza seasons: a case-control study. *Vaccine*, 27, 4457-61.
- JOSHUA D. DOYLE, J. R. C., SARA S. KIM, MANJUSHA GAGLANI, CHANDNI RAIYANI, RICHARD K. ZIMMERMAN, MARY PATRICIA NOWALK, MICHAEL L. JACKSON, LISA A. JACKSON, ARNOLD S. MONTO, EMILY T. MARTIN, & EDWARD A. BELONGIA, H. Q. M., FOUST, WENDY SESSIONS, LASHONDRA BERMAN, REBECCA J. GARTEN, JOHN R. BARNES, DAVID E. WENTWORTH, ALICIA M. FRY, MANISH M. PATEL, BRENDAN FLANNERY Interim Estimates of 2018–19 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness — United States, February 2019. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68.
- KALLIGEROS M., SHEHADEH., MYLONA E., DAPAAH-AFRIYIE C., AALST R., CHIT A., MYLONAKIS E., 2020. Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 02.49.

- KATAYOSE, M., HOSOYA, M., HANEDA, T., YAMAGUCHI, H., KAWASAKI, Y., SATO, M. & WRIGHT, P. F. 2011. The effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine in children over six consecutive influenza seasons. *Vaccine*, 29, 1844-9.
- KATHRYN M. EDWARDS, W. A. K. 2016. Challenges Remain for Influenza Vaccination of Children. *Journal of Infectious Diseases*.
- KHURANA, S. 2018. Development and Regulation of Novel Influenza Virus Vaccines: A United States Young Scientist Perspective. *Vaccines (Basel)*, 6.
- KIM, J. H., MISHINA, M., CHUNG, J. R., COLE, K. S., NOWALK, M. P., MARTIN, J. M., SPENCER, S., FLANNERY, B., ZIMMERMAN, R. K. & SAMBHARA, S. 2016. Cell-Mediated Immunity Against Antigenically Drifted Influenza A(H3N2) Viruses in Children During a Vaccine Mismatch Season. *J Infect Dis*, 214, 1030-8.
- KIMIYA, T., SHINJOH, M., ANZO, M., TAKAHASHI, H., SEKIGUCHI, S., SUGAYA, N. & TAKAHASHI, T. 2018. Effectiveness of inactivated quadrivalent influenza vaccine in the 2015/2016 season as assessed in both a test-negative case-control study design and a traditional case-control study design. *Eur J Pediatr*, 177, 1009-1017.
- KITTIKRAISAK, W., SUNTARATTIWONG, P., DITSUNGNOEN, D., KLUNGTHONG, C., FERNANDEZ, S., YOON, I. K., LINDBLADE, K., DAWOOD, F. S., OLSEN, S. J. & CHOTPITAYASUNONDH, T. 2016. Effectiveness of the 2013 and 2014 Southern Hemisphere Influenza Vaccines Against Laboratory-confirmed Influenza in Young Children Using a Test-negative Design, Bangkok, Thailand. *Pediatr Infect Dis J*, 35, e318-25.
- KITTIKRAISAK, W., SUNTARATTIWONG, P., LEVY, J., FERNANDEZ, S., DAWOOD, F. S., OLSEN, S. J. & CHOTPITAYASUNONDH, T. 2015. Influenza vaccination coverage and effectiveness in young children in Thailand, 2011-2013. *Influenza Other Respir Viruses*, 9, 85-93.
- KOEP, T. H., JENKINS, S., ME, M. H., CLEMENS, C., FRACICA, E., EKKER, S. C., ENDERS, F. T., HUSKINS, W. C. & PIERRET, C. 2016. Promotion of Influenza Prevention Beliefs and Behaviors through Primary School Science Education. *J Community Med Health Educ*, 6.
- KRAMMER, F. 2019. The human antibody response to influenza A virus infection and vaccination. *Nat Rev Immunol*, 19, 383-397.
- KUMAR, A., MELDGAARD, T. S. & BERTHOLET, S. 2018. Novel Platforms for the Development of a Universal Influenza Vaccine. *Front Immunol*, 9, 600.
- LAFOND, K. E., ENGLUND, J. A., TAM, J. S. & BRESEE, J. S. 2013. Overview of Influenza Vaccines in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2, 368-78.
- LEUNG, T. F., CHAN, R. W. Y., KWOK, A., HO, W. C. S., TAO, M. K. P., HON, K. L., CHENG, F. W. T., LI, A. M. & CHAN, P. K. S. 2017. School-based surveillance for influenza vaccine effectiveness during 2014-2015 seasons in Hong Kong. *Influenza Other Respir Viruses*, 11, 319-327.
- LEVINE, M. Z., MARTIN, J. M., GROSS, F. L., JEFFERSON, S., COLE, K. S., ARCHIBALD, C. A., NOWALK, M. P., SUSICK, M., MOEHLING, K., SPENCER, S., CHUNG, J. R., FLANNERY, B. & ZIMMERMAN, R. K. 2016. Neutralizing Antibody Responses to Antigenically Drifted Influenza A(H3N2) Viruses among Children and Adolescents following 2014-2015 Inactivated and Live Attenuated Influenza Vaccination. *Clin Vaccine Immunol*, 23, 831-839.

- LEWNARD, J. A. & COBEY, S. 2018. Immune History and Influenza Vaccine Effectiveness. *Vaccines (Basel)*, 6.
- MALLORY, R. M., BANDELL, A., AMBROSE, C. S. & YU, J. 2020. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of LAIV4 and IIV in children aged 6 months to 17 years during the 2016-2017 season. *Vaccine*, 38, 3405-3410.
- MARTAKIS, K., THANGAVELU, K. & SCHRODER-BACK, P. 2019. Childhood Vaccination Against Seasonal Influenza to Reduce the Overall Burden of Disease: Ethical Perspectives. *Gesundheitswesen*, 81, e121-e126.
- MARTINEZ-BAZ, I., CASADO, I., NAVASCUES, A., DIAZ-GONZALEZ, J., AGUINAGA, A., BARRADO, L., DELFRADE, J., EZPELETA, C. & CASTILLA, J. 2017. Effect of Repeated Vaccination With the Same Vaccine Component Against 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus. *J Infect Dis*, 215, 847-855.
- MATSUOKA, T., SATO, T., AKITA, T., YANAGIDA, J., OHGE, H., KUWABARA, M. & TANAKA, J. 2016. High Vaccination Coverage among Children during Influenza A(H1N1)pdm09 as a Potential Factor of Herd Immunity. *Int J Environ Res Public Health*, 13.
- MCLEAN, H. Q., CASPARD, H., GRIFFIN, M. R., GAGLANI, M., PETERS, T. R., POEHLING, K. A., AMBROSE, C. S. & BELONGIA, E. A. 2018. Association of Prior Vaccination With Influenza Vaccine Effectiveness in Children Receiving Live Attenuated or Inactivated Vaccine. *JAMA Netw Open*, 1, e183742.
- MCLEAN, H. Q., CASPARD, H., GRIFFIN, M. R., POEHLING, K. A., GAGLANI, M., BELONGIA, E. A., TALBOT, H. K., PETERS, T. R., MURTHY, K. & AMBROSE, C. S. 2017. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children during the 2014-2015 season. *Vaccine*, 35, 2685-2693.
- MENNITI-IPPOLITO, F., DA CAS, R., TRAVERSA, G., SANTUCCIO, C., FELICETTI, P., TARTAGLIA, L., TROTTA, F., DI PIETRO, P., BARABINO, P., RENNA, S., RICEPUTI, L., TOVO, P. A., GABIANO, C., URBINO, A., BAROERO, L., LE SERRE, D., VIRANO, S., PERILONGO, G., DAVERIO, M., GNOATO, E., MARETTI, M., GALEAZZO, B., RUBIN, G., SCANFERLA, S., DA DALT, L., STEFANI, C., ZERBINATI, C., CHIAPPINI, E., SOLLAI, S., DE MARTINO, M., MANNELLI, F., BECCIANI, S., GIACALONE, M., MONTANO, S., REMASCHI, G., STIVAL, A., FURBETTA, M., ABATE, P., LEONARDI, I., PIROZZI, N., RAUCCI, U., REALE, A., ROSSI, R., RUSSO, C., MANCINELLI, L., MANUELA, O., CARLO, C., MORES, N., ROMAGNOLI, C., CHIARETTI, A., COMPAGNONE, A., RICCARDI, R., DELOGU, G., SALI, M., PRETE, V., TIPO, V., DINARDO, M., AURICCHIO, F., POLIMENO, T., SODANO, G., MACCARIELLO, A., RAFANIELLO, C., FUCA, F., DI ROSA, E., ALTAVILLA, D., MECCHIO, A., ARRIGO, T., ITALIAN MULTICENTRE STUDY GROUP FOR, D. & VACCINE SAFETY IN, C. 2014. Vaccine effectiveness against severe laboratory-confirmed influenza in children: results of two consecutive seasons in Italy. *Vaccine*, 32, 4466-4470.
- MOHL, A., GRAFE, L., HELMEKE, C., ZIEHM, D., MONAZAHIAN, M., IRMSCHER, H. M. & DREESMAN, J. 2018. Estimating vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza among children and adolescents in Lower Saxony and Saxony-Anhalt, 2012-2016. *Epidemiol Infect*, 146, 78-88.
- MOORE, D. L. 2018. Vaccine recommendations for children and youth for the 2017/2018 influenza season. *Paediatr Child Health*, 23, e10-e13.
- MORIARTY, L. F. & OMER, S. B. 2014. Infants and the seasonal influenza vaccine. A global perspective on safety, effectiveness, and alternate forms of protection. *Hum Vaccin Immunother*, 10, 2721-8.

- NELSON, C. K., FRANKLIN, L. J. & GIBNEY, K. B. 2019. Infectious Disease Notification Practices in Victoria, 2016-17. *Commun Dis Intell* (2018), 43.
- NORHAYATI, M. N., HO, J. J. & AZMAN, M. Y. 2017. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, CD010089.
- NUNES, M. C. & MADHI, S. A. 2018. Prevention of influenza-related illness in young infants by maternal vaccination during pregnancy. *F1000Res*, 7, 122.
- ORTIZ DE LEJARAZU, R. & TAMAMES, S. 2015. [Influenza vaccination. Effectiveness of current vaccines and future challenges]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 33, 480-90.
- ORTQVIST, A., BENNET, R., HAMRIN, J., RINDER, M. R., LINDBLAD, H., OHD, J. N. & ERIKSSON, M. 2015. Long term effectiveness of adjuvanted influenza A(H1N1)pdm09 vaccine in children. *Vaccine*, 33, 2558-61.
- OSTERHAUS, A., ABDULLAH BROOKS, W., BROBERG, E., RAINA MACINTYRE, C. & CAPUA, I. 2015. Why should influenza be a public health priority? *Vaccine*, 33, 7022-5.
- OSTERHOLM, M. T., KELLEY, N. S., SOMMER, A. & BELONGIA, E. A. 2012. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 12, 36-44.
- PATERSON, P., CHANTLER, T. & LARSON, H. J. 2018. Reasons for non-vaccination: Parental vaccine hesitancy and the childhood influenza vaccination school pilot programme in England. *Vaccine*, 36, 5397-5401.
- PAULA GRAS-VALENTÍ , N. A.-S., PABLO CHICO-SÁNCHEZ , GINGER GIORGIANA CABRERA-TEJADA, JUAN CARLOS RODRÍGUEZ-DÍAZ Y JOSÉ SÁNCHEZ-PAYÁ 2019. EFECTIVIDAD DE LA VACUNA DE LA GRIPE HASTA LA SEMANA 4 DE LA TEMPORADA 2018/2019. *Rev Esp Salud Pública*, 93.
- PEBODY, R., MCMENAMIN, J. & NOHYNEK, H. 2018. Live attenuated influenza vaccine (LAIV): recent effectiveness results from the USA and implications for LAIV programmes elsewhere. *Arch Dis Child*, 103, 101-105.
- PEBODY, R., WARBURTON, F., ELLIS, J., ANDREWS, N., POTTS, A., COTTRELL, S., JOHNSTON, J., REYNOLDS, A., GUNSON, R., THOMPSON, C., GALIANO, M., ROBERTSON, C., BYFORD, R., GALLAGHER, N., SINNATHAMBY, M., YONOVA, I., PATHIRANNEHELAGE, S., DONATI, M., MOORE, C., DE LUSIGNAN, S., MCMENAMIN, J. & ZAMBON, M. 2016. Effectiveness of seasonal influenza vaccine for adults and children in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 end-of-season results. *Euro Surveill*, 21.
- PEBODY, R., WARBURTON, F., ELLIS, J., ANDREWS, N., POTTS, A., COTTRELL, S., REYNOLDS, A., GUNSON, R., THOMPSON, C., GALIANO, M., ROBERTSON, C., GALLAGHER, N., SINNATHAMBY, M., YONOVA, I., CORREA, A., MOORE, C., SARTAJ, M., DE LUSIGNAN, S., MCMENAMIN, J. & ZAMBON, M. 2017. End-of-season influenza vaccine effectiveness in adults and children, United Kingdom, 2016/17. *Euro Surveill*, 22.
- PEBODY, R. G., WHITAKER, H., ELLIS, J., ANDREWS, N., MARQUES, D. F. P., COTTRELL, S., REYNOLDS, A. J., GUNSON, R., THOMPSON, C., GALIANO, M., LACKENBY, A., ROBERTSON, C., O'DOHERTY, M. G., OWENS, K., YONOVA, I., SHEPHERD, S. J., MOORE, C., JOHNSTON, J., DONATI, M., MCMENAMIN, J., LUSIGNAN, S. & ZAMBON, M. 2020a. End of season influenza vaccine effectiveness in primary care in adults and children in the United Kingdom in 2018/19. *Vaccine*, 38, 489-497.

- PEBODY, R. G., ZHAO, H., WHITAKER, H. J., ELLIS, J., DONATI, M., ZAMBON, M. & ANDREWS, N. 2020b. Effectiveness of influenza vaccine in children in preventing influenza associated hospitalisation, 2018/19, England. *Vaccine*, 38, 158-164.
- PETER G. SZILAGYI, G. F., MARIE R. GRIFFIN, RICHARD W. HORNUNG, STEPHANIE DONAUER, ARDYTHE MORROW, PHD; MEKIBIB ALTAYE, YUWEI ZHU, SANDRA AMBROSE, KATHRYN M. EDWARDS, KATHERINE A. POEHLING, 2008. Influenza Vaccine Effectiveness Among Children 6 to 59 Months of Age During 2 Influenza Seasons. *Arch Pediatr Adolesc Med.* , 162, 943-951.
- PETER G. SZILAGYI, G. F., MARIE R. GRIFFIN, RICHARD W. HORNUNG, STEPHANIE DONAUER, ARDYTHE MORROW, MEKIBIB ALTAYE, YUWEI ZHU, SANDRA AMBROSE, KATHRYN M. EDWARDS, KATHERINE A. POEHLING, GERALDINE LOFTHUS, MICHOL HOLLOWAY, LYN FINELLI, MARIKA IWANE, MARY ALLEN STAAT, Influenza Vaccine Effectiveness Among Children 6 to 59 Months of Age During 2 Influenza Seasons. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 162, 943-951.
- PETRIE, J. G. & GORDON, A. 2018. Epidemiological Studies to Support the Development of Next Generation Influenza Vaccines. *Vaccines (Basel)*, 6.
- POEHLING, K. A., CASPARD, H., PETERS, T. R., BELONGIA, E. A., CONGENI, B., GAGLANI, M., GRIFFIN, M. R., IRVING, S. A., KAVATHEKAR, P. K., MCLEAN, H. Q., NALEWAY, A. L., RYAN, K., TALBOT, H. K. & AMBROSE, C. S. 2018. 2015-2016 Vaccine Effectiveness of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccines in Children in the United States. *Clin Infect Dis*, 66, 665-672.
- POWELL, L. N. & BEGUE, R. E. 2020. Influenza Vaccine Effectiveness Among Children for the 2017-2018 Season. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 9, 468-473.
- RAMET, J., WEIL-OLIVIER, C. & SEDLAK, W. 2007. Influenza vaccination: the paediatric perspective. *Vaccine*, 25, 780-7.
- RAMSAY, L. C., BUCHAN, S. A., STIRLING, R. G., COWLING, B. J., FENG, S., KWONG, J. C. & WARSHAWSKY, B. F. 2019. The impact of repeated vaccination on influenza vaccine effectiveness: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, 17, 9.
- RITZWOLLER, D. P., BRIDGES, C. B., SHETTERLY, S., YAMASAKI, K., KOLCZAK, M. & FRANCE, E. K. 2005. Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. *Pediatrics*, 116, 153-9.
- RIZZO, C., BELLA, A., ALFONSI, V., PUZELLI, S., PALMIERI, A. P., CHIRONNA, M., PARIANI, E., PIATTI, A., TIBERTI, D., GHISSETTI, V., RANGONI, R., COLUCCI, M. E., AFFANNI, P., GERMINARIO, C. & CASTRUCCI, M. R. 2016. Influenza vaccine effectiveness in Italy: Age, subtype-specific and vaccine type estimates 2014/15 season. *Vaccine*, 34, 3102-3108.
- ROLFES, M. A., FLANNERY, B., CHUNG, J. R., O'HALLORAN, A., GARG, S., BELONGIA, E. A., GAGLANI, M., ZIMMERMAN, R. K., JACKSON, M. L., MONTO, A. S., ALDEN, N. B., ANDERSON, E., BENNETT, N. M., BILLING, L., ECKEL, S., KIRLEY, P. D., LYNFIELD, R., MONROE, M. L., SPENCER, M., SPINA, N., TALBOT, H. K., THOMAS, A., TORRES, S. M., YOUSEY-HINDES, K., SINGLETON, J. A., PATEL, M., REED, C., FRY, A. M., US INFLUENZA VACCINE EFFECTIVENESS NETWORK, T. I. H. S. N., THE ASSESSMENT BRANCH, I. S. D. C. F. D. C. & PREVENTION 2019. Effects of Influenza Vaccination in the United States During the 2017-2018 Influenza Season. *Clin Infect Dis*, 69, 1845-1853.

- RONDY, M., KISSLING, E., EMBORG, H. D., GHERASIM, A., PEBODY, R., TREBBIEN, R., POZO, F., LARRAURI, A., MCMENAMIN, J., VALENCIANO, M. & GROUP, I. M. I. M. 2018. Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies. *Euro Surveill*, 23.
- ROTROSEN, E. T. & NEUZIL, K. M. 2017. Influenza: A Global Perspective. *Pediatr Clin North Am*, 64, 911-936.
- SANTTU HEINONEN, H. S., PASI LEHTINEN, RAIJA VAINIONPÄÄ, THEDI ZIEGLER, TERHO HEIKKINEN 2010. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children aged 9 months to 3 years: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 11, 23-29.
- SEGALOFF, H. E., LEVENTER-ROBERTS, M., RIESEL, D., MALOSH, R. E., FELDMAN, B. S., SHEMER-AVNI, Y., KEY, C., MONTO, A. S., MARTIN, E. T. & KATZ, M. A. 2019. Influenza Vaccine Effectiveness Against Hospitalization in Fully and Partially Vaccinated Children in Israel: 2015-2016, 2016-2017, and 2017-2018. *Clin Infect Dis*, 69, 2153-2161.
- SHANG, M., CHUNG, J. R., JACKSON, M. L., JACKSON, L. A., MONTO, A. S., MARTIN, E. T., BELONGIA, E. A., MCLEAN, H. Q., GAGLANI, M., MURTHY, K., ZIMMERMAN, R. K., NOWALK, M. P., FRY, A. M. & FLANNERY, B. 2018. Influenza vaccine effectiveness among patients with high-risk medical conditions in the United States, 2012-2016. *Vaccine*, 36, 8047-8053.
- SHEN, S., CAMPITELLI, M. A., CALZAVARA, A., GUTTMANN, A. & KWONG, J. C. 2013. Seasonal influenza vaccine effectiveness in pre- and full-term children aged 6-23 months over multiple seasons. *Vaccine*, 31, 2974-8.
- SHIBATA, N., KIMURA, S., HOSHINO, T., TAKEUCHI, M. & URUSHIHARA, H. 2018. Effectiveness of influenza vaccination for children in Japan: Four-year observational study using a large-scale claims database. *Vaccine*, 36, 2809-2815.
- SHIBATA, N., KIMURA, S., HOSHINO, T. & URUSHIHARA, H. 2019. Influenza vaccination effectiveness for people aged under 65 years in Japan, 2013/2014 season: application of a doubly robust method to a large-scale, real-world dataset. *BMC Infect Dis*, 19, 586.
- SHIM, E., SMITH, K. J., NOWALK, M. P., RAVIOTTA, J. M., BROWN, S. T., DEPASSE, J. & ZIMMERMAN, R. K. 2018. Impact of seasonal influenza vaccination in the presence of vaccine interference. *Vaccine*, 36, 853-858.
- SHINJOH, M., SUGAYA, N., YAMAGUCHI, Y., IIBUCHI, N., KAMIMAKI, I., GOTO, A., KOBAYASHI, H., KOBAYASHI, Y., SHIBATA, M., TAMAOKA, S., NAKATA, Y., NARABAYASHI, A., NISHIDA, M., HIRANO, Y., MUNENAGA, T., MORITA, K., MITAMURA, K., TAKAHASHI, T. & KEIO PEDIATRIC INFLUENZA RESEARCH, G. 2018. Inactivated influenza vaccine effectiveness and an analysis of repeated vaccination for children during the 2016/17 season. *Vaccine*, 36, 5510-5518.
- SKOWRONSKI, D. M., CHAMBERS, C., SABAUDUC, S., DE SERRES, G., WINTER, A. L., DICKINSON, J. A., GUBBAY, J. B., DREWS, S. J., MARTINEAU, C., CHAREST, H., KRAJDEN, M., BASTIEN, N. & LI, Y. 2017. Beyond Antigenic Match: Possible Agent-Host and Immuno-epidemiological Influences on Influenza Vaccine Effectiveness During the 2015-2016 Season in Canada. *J Infect Dis*, 216, 1487-1500.
- SMITH, K. J., RAVIOTTA, J. M., DEPASSE, J. V., BROWN, S. T., SHIM, E., PATRICIA NOWALK, M. & ZIMMERMAN, R. K. 2016. Cost Effectiveness of Influenza Vaccine Choices in Children Aged 2-8 Years in the U.S. *Am J Prev Med*, 50, 600-608.

- SMITH S, D. V., DI PIETRANTONJ C, HARNDEN AR, JEFFERSON T, MATHESON NJ, RIVETTI A 2006. Vaccines for preventing influenza in healthy children (Review). *The Cochrane Library*.
- STAAT, M. A., GRIFFIN, M. R., DONAUER, S., EDWARDS, K. M., SZILAGYI, P. G., WEINBERG, G. A., HALL, C. B., PRILL, M. M., CHAVES, S. S., BRIDGES, C. B., POEHLING, K. A. & FAIRBROTHER, G. 2011. Vaccine effectiveness for laboratory-confirmed influenza in children 6-59 months of age, 2005-2007. *Vaccine*, 29, 9005-11.
- STEIN, Y., MANDELBOIM, M., SEFTY, H., PANDO, R., MENDELSON, E., SHOHAT, T., GLATMAN-FREEDMAN, A. & ISRAELI INFLUENZA SURVEILLANCE, N. 2018. Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Laboratory-Confirmed Influenza in Primary Care in Israel, 2016-2017 Season: Insights Into Novel Age-Specific Analysis. *Clin Infect Dis*, 66, 1383-1391.
- STELLA G MUTHURI, S. V., PUJA R MYLES, JO LEONARDI-BEE, TARIG S A AL KHUWAITIR, ADBULLAH AL MAMUN, ASHISH P ANOVADIYA, EDUARDO AZZIZ-BAUMGARTNER, CLARISA BÁEZ, MATTEO BASSETTI, BOJANA BEOVIC, BARBARA BERTISCH, ISABELLE BONMARIN, ROBERT BOOY, VICTOR H BORJA-ABURTO, HEINZ BURGMANN, BIN CAO, JORDI CARRATALA, JUSTIN T DENHOLM, SAMUEL R DOMINGUEZ, PERICLES A D DUARTE, GAL DUBNOV-RAZ, MARCELA ECHAVARRIA, SERGIO FANELLA, ZHANCHENG GAO, PATRICK GÉRARDIN, MADDALENA GIANNELLA, SOPHIE GUBBELS, JETHRO HERBERG, ANJARATH L HIGUERA IGLESIAS, PETER H HOGER, XIAOYUN HU, QUAZI T ISLAM, MIRELA F JIMÉNEZ, AMR KANDEEL, GERBEN KEIJZERS, HOSSEIN KHALILI, MARIAN KNIGHT, KOICHIRO KUDO, GABRIELA KUSZNIERZ, ILIJA KUZMAN, ARTHUR M C KWAN, IDRIS LAHLOU AMINE, EDUARD LANGENEGGER, KAMRAN B LANKARANI, YEE-SIN LEO, RITA LINKO, PEI LIU, FARIS MADANAT, ELGA MAYO-MONTERO, ALLISON MCGEER, ZIAD MEMISH, GOKHAN METAN, AUKSÉ MICKIENE, DRAGAN MIKIĆ, KRISTIN G I MOHN, AHMADREZA MORADI, PAGBAJABYN NYMADAWA, MARIA E OLIVA, MEHPARE OZKAN, DHRUV PAREKH, MICAL PAUL, FERNANDO P POLACK, BARBARA A RATH, ALEJANDRO H RODRÍGUEZ, 2014. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2, 395-404.
- SU, W. J., CHAN, T. C., CHUANG, P. H., LIU, Y. L., LEE, P. I., LIU, M. T. & CHUANG, J. H. 2015. Estimating influenza vaccine effectiveness using routine surveillance data among children aged 6-59 months for five consecutive influenza seasons. *Int J Infect Dis*, 30, 115-21.
- SULLIVAN, S. G., PRICE, O. H. & REGAN, A. K. 2019. Burden, effectiveness and safety of influenza vaccines in elderly, paediatric and pregnant populations. *Ther Adv Vaccines Immunother*, 7, 2515135519826481.
- TAM, T. W. S. 2018. Intranasal influenza vaccine: Why does Canada have different recommendations from the USA on its use? *Paediatr Child Health*, 23, 31-34.
- TEROS-JAAKKOLA, T., TOIVONEN, L., SCHUEZ-HAVUPALO, L., KARPPINEN, S., JULKUNEN, I., WARIS, M. & PELTOLA, V. 2019. Influenza virus infections from 0 to 2 years of age: A birth cohort study. *J Microbiol Immunol Infect*, 52, 526-533.
- THOMPSON, M. G., CLIPPARD, J., PETRIE, J. G., JACKSON, M. L., MCLEAN, H. Q., GAGLANI, M., REIS, E. C., FLANNERY, B., MONTO, A. S., JACKSON, L., BELONGIA, E. A., MURTHY, K., ZIMMERMAN, R. K., THAKER, S. & FRY, A. M. 2016. Influenza Vaccine Effectiveness for Fully and Partially Vaccinated Children 6 Months to 8 Years

- Old During 2011-2012 and 2012-2013: The Importance of Two Priming Doses. *Pediatr Infect Dis J*, 35, 299-308.
- TOCHINO, Y., FUJIOKA, M., SAKAZAKI, H., IKUNO, Y., TOCHINO, R., YOSHII, N., SHINTAKU, H. & HIRATA, K. 2017. Current usage and effectiveness of influenza medications and factors regarding the time taken to alleviate fever based on postcard questionnaire survey. *J Gen Fam Med*, 18, 386-392.
- TOKARS, J. I., ROLFES, M. A., FOPPA, I. M. & REED, C. 2018. An evaluation and update of methods for estimating the number of influenza cases averted by vaccination in the United States. *Vaccine*, 36, 7331-7337.
- TRUCCHI, C., PAGANINO, C., AMICIZIA, D., ORSI, A., TISA, V., PIAZZA, M. F., ICARDI, G. & ANSALDI, F. 2019. Universal influenza virus vaccines: what needs to happen next? *Expert Opin Biol Ther*, 19, 671-683.
- UYEKI, T. M. 2003. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J*, 22, 164-177.
- V. TISA, I. B., V. FACCIO, C. PAGANINO, C. TRUCCHI, M. MARTINI, F. ANSALDI 2016. Quadrivalent influenza vaccine: a new opportunity to reduce the influenza burden. *J PREV MED HYG*, 57, 28-33.
- VALCÁRCEL NAZCO C, G. L. B., DEL PINO SEDEÑO T, GARCÍA PÉREZ L, BRITO GARCÍA N, LINERTOVÁ R, FERRER RODRÍGUEZ J, IMAZ IGLESIA I, SERRANO AGUILAR P. 2018. COSTE-EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN CONTRA LA GRIPE ESTACIONAL PARA DIFERENTES GRUPOS DE EDAD: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA. *Rev Esp Salud Pública*, 92.
- VALDIN, H. L. & BEGUE, R. E. 2017. Influenza vaccines effectiveness 2013-14 through 2015-16, a test-negative study in children. *Vaccine*, 35, 4088-4093.
- VILCHES, T. N., JABERI-DOURAKI, M. & MOGHADAS, S. M. 2019. Risk of influenza infection with low vaccine effectiveness: the role of avoidance behaviour. *Epidemiol Infect*, 147, e75.
- VILLE PELTOLA, T. Z., AND OLLI RUUSKANEN 2002. Influenza A and B Virus Infections in Children. *Clinical Infectious Diseases*, 36, 299-305.
- VIVIEN G. DUGAN, L. B., ANWAR ISA ABD NOREEN ALABI, JOHN BARNES, LYNNETTE BRAMMER, ERIN BURNS, MA1; CHARISSE N. CUMMINGS, MPH1; TODD DAVIS, PHD1; BRENDAN FLANNERY, ALICIA M. FRY, SHIKHA GARG, REBECCA GARTEN, LARISA GUBAREVA, YUNHO JANG, KRISTA KNISS, NATALIE KRAMER, STEPHEN LINDSTROM, & DESIREE MUSTAQUIM, M. A. O. H., MSPH1; SONJA J. OLSEN, PHD1; WENDY SESSIONS, CALLI TAYLOR, SUSAN TROCK, XIYAN XU, DAVID E. WENTWORTH, JACQUELINE KATZ, DANIEL JERNIGAN 2017. Update: Influenza Activity — United States, October 1–November 25, 2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66, 1318-1326.
- WANG, Q., YUE, N., ZHENG, M., WANG, D., DUAN, C., YU, X., ZHANG, X., BAO, C. & JIN, H. 2018a. Influenza vaccination coverage of population and the factors influencing influenza vaccination in mainland China: A meta-analysis. *Vaccine*, 36, 7262-7269.
- WANG, Y., CHEN, L., CHENG, Y., ZHOU, S., PANG, Y., ZHANG, J., GREENE, C. M., SONG, Y., ZHANG, T. & ZHAO, G. 2018b. Potential impact of B lineage mismatch on trivalent influenza vaccine effectiveness during the 2015-2016 influenza season among nursery school children in Suzhou, China. *Hum Vaccin Immunother*, 14, 630-636.

- WANG, Y., CHEN, L., YU, J., PANG, Y., ZHANG, J., ZHANG, T. & ZHAO, G. 2018c. The effectiveness of influenza vaccination among nursery school children in China during the 2016/17 influenza season. *Vaccine*, 36, 2456-2461.
- WESTON, D., BLACKBURN, R., POTTS, H. W. W. & HAYWARD, A. C. 2017. Predictors of self and parental vaccination decisions in England during the 2009 H1N1 pandemic: Analysis of the Flu Watch pandemic cohort data. *Vaccine*, 35, 3875-3882.
- WOOLTHUIS, R. G., WALLINGA, J. & VAN BOVEN, M. 2017. Variation in loss of immunity shapes influenza epidemics and the impact of vaccination. *BMC Infect Dis*, 17, 632.
- YANG, M. C., TAN, E. C. & SU, J. J. 2017. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in Taiwan: A lifetime multi-cohort model. *Hum Vaccin Immunother*, 13, 81-89.
- YANG Z, D. Z., FU C 2011. Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness among Children Aged 6 to 59 Months in Southern China. *PLoS ONE* 7, 1.
- YARON-YAKOBY, H., SEFTY, H., PANDO, R., DICHTIAR, R., KATZ, M. A., STEIN, Y., MANDELBOIM, M., MENDELSON, E., SHOHAT, T., GLATMAN-FREEDMAN, A. & ISRAELI INFLUENZA SURVEILLANCE, N. 2018. Effectiveness of influenza vaccine in preventing medically-attended influenza virus infection in primary care, Israel, influenza seasons 2014/15 and 2015/16. *Euro Surveill*, 23.
- YEUNG, K. H. T., CHAN, K. C. C., CHAN, P. K. S., LAM, D. S. Y., SHAM, P. C. O., YAU, Y. S., CHAN, W. H., CHIU, W. K., NG, K. L., NG, D. K. K., CHAN, I. M. C. & NELSON, E. A. S. 2018a. Influenza vaccine effectiveness in hospitalised Hong Kong children: Feasibility of estimates from routine surveillance data. *Vaccine*, 36, 3477-3485.
- YEUNG, K. H. T., TARRANT, M., CHAN, K. C. C., TAM, W. H. & NELSON, E. A. S. 2018b. Increasing influenza vaccine uptake in children: A randomised controlled trial. *Vaccine*, 36, 5524-5535.
- YOO, B. K., SCHAFFER, S. J., HUMISTON, S. G., RAND, C. M., GOLDSTEIN, N. P. N., ALBERTIN, C. S., CONCANNON, C. & SZILAGYI, P. G. 2019. Cost effectiveness of school-located influenza vaccination programs for elementary and secondary school children. *BMC Health Serv Res*, 19, 407.
- ZHANG, L., PAN, Y., HACKERT, V., VAN DER HOEK, W., MEIJER, A., KRAFFT, T., YANG, P. & WANG, Q. 2018. The 2015-2016 influenza epidemic in Beijing, China: Unlike elsewhere, circulation of influenza A(H3N2) with moderate vaccine effectiveness. *Vaccine*, 36, 4993-5001.
- ZHANG, L., YANG, P., THOMPSON, M. G., PAN, Y., MA, C., WU, S., SUN, Y., ZHANG, M., DUAN, W. & WANG, Q. 2017. Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Influenza Illness Among Children During School-based Outbreaks in the 2014-2015 Season in Beijing, China. *Pediatr Infect Dis J*, 36, e69-e75.
- ZHOU, F., TRIEU, M. C., DAVIES, R. & COX, R. J. 2018. Improving influenza vaccines: challenges to effective implementation. *Curr Opin Immunol*, 53, 88-95.