ΑΝΤΙΓΡΙΠΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

Ενδείξεις

Νεότερες εξελίξεις

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

- **Κάθε χρόνο η εποχική γρίπη προσβάλλει:**
  - 20-30% των παιδιών
  - 5-10% των ενηλίκων
- **Κάθε χρόνο η γρίπη προκαλεί:**
  - 3-5.000.000 εισαγωγές στο νοσοκομείο
  - 250-500.000 θανάτους
- **Άτομα ≥ 65 ετών:**
  - 50-70% των εισαγωγών στο νοσοκομείο
  - 70-85% των θανάτων
- **Ετήσιο κόστος εποχικής γρίπης (ΗΠΑ):**
  - 1-6.000.000 $ ανά 100.000 πληθυσμού

Το αντιγριπικό εμβόλιο
είναι η πιο αποτελεσματική
προστασία
έναντι της εποχικής γρίπης

WHO 2012

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Ετήσιος αντιγριπικός εμβολιασμός συνιστάται σε όλα τα άτομα ηλικίας > 6 μηνών, εφόσον δεν έχουν αντενδείξεις

και κατά προτεραιότητα

- Σε ενήλικες και παιδιά με **αυξημένο κίνδυνο θανάτου ή/και σοβαρών επιπλοκών** από γρίπη
- Σε άτομα που βρίσκονται **σε στενή επαφή ή φροντίζουν** βρέφη < 6 μηνών ή άλλα άτομα που ανήκουν στις ομάδες κινδύνου
- Σε **εργαζόμενους σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας** (ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και λοιποί εργαζόμενοι)
- Σε **κλειστούς πληθυσμούς** (τρόφιμοι και προσωπικό ιδρυμάτων, στρατεύσιμοι στα κέντρα κατάταξης και ειδικά όσοι κατατάσσονται κατά τους μήνες Οκτώβριο –Μάρτιο κλπ)
- Σε άτομα που έρχονται σε **συστηματική επαφή με πουλερικά και χοίρους** (πτηνοτρόφοι, χοιροτρόφοι, κτηνίατροι, εκτροφείς, σφαγείς κλπ)

ΟΜΑΔΕΣ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

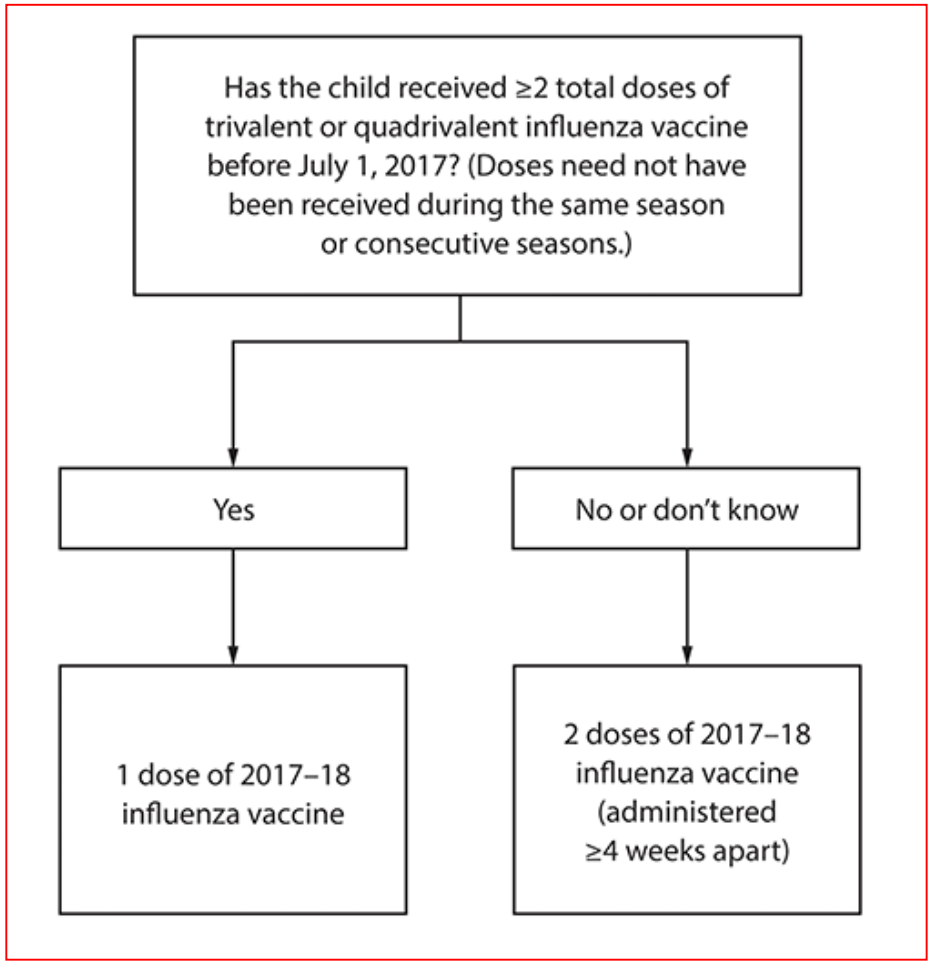
- Άτομα ηλικίας > **60 ετών**
- Παιδιά και ενήλικες με έναν ή περισσότερους από τους παρακάτω **επιβαρυντικούς παράγοντες ή χρόνια νοσήματα**:
  - *Άσθμα ή άλλες χρόνιες πνευμονοπάθειες*
  - *Καρδιακή νόσο (πλην της ΑΥ)*
  - *Ανοσοκαταστολή οποιασδήποτε αιτιολογίας*
  - *Δρεπανοκυτταρική νόσο (και άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες)*
  - *Σακχαρώδη διαβήτη ή άλλο χρόνιο μεταβολικό νόσημα*
  - *Χρόνια νεφροπάθεια*
  - *Νευρομυϊκά νοσήματα*
- **Έγκυες** (ανεξαρτήτως ηλικίας κύησης), λεχωίδες, θηλάζουσες
- Άτομα με **νοσογόνο παχυσαρκία** (ΔΜΣ > 40 kg/m^2)
- Παιδιά που παίρνουν **μακροχρόνια σαλικυλικά**

Αντενδείξεις

- **Ηλικία < 6 μηνών**
- **Σοβαρή αλλεργική αντίδραση σε προηγούμενο εμβολιασμό**
  - 1,31/1.000.000 δόσεις εμβολίου
- **Ιστορικό GBS** εντός 6 εβδομάδων από προηγούμενο αντιγριπικό εμβολιασμό
- Ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης σε συστατικά του εμβολίου, πχ. αυγό (εκτός ουρτικάριας)
  - 1,3% των παιδιών, 0,2% των ενηλίκων
  - Εμβολιασμός υπό ιατρική παρακολούθηση ή με RIV (>18ετών)
- Οξεία εμπύρετη συνδρομή

Παιδιά

- **6 – 36 μηνών:** μισή δόση (0,25mL) τριδύναμου εμβολίου ενηλίκων
- **> 3 ετών:** τριδύναμο ή τετραδύναμο εμβόλιο σε πλήρη δόση
- **6 μηνών – 8 ετών που δεν έχουν εμβολιασθεί τουλάχιστον 2 φορές στο παρελθόν:** δυο δόσεις εμβολίου με μεσοδιάστημα ≥ 4 εβδομάδων



MMWR 2017;66

Σε παιδιά 6 μηνών-17 ετών

- Ο εμβολιασμός μειώνει τον κίνδυνο ***θανάτου από γρίπη*** κατά:
  - 50% σε παιδιά υψηλού κινδύνου
  - 35% σε παιδιά χωρίς παράγοντες κινδύνου
- Ο εμβολιασμός μειώνει τον κίνδυνο ***εισαγωγής στη ΜΕΘ*** κατά 74%

PEDIATRICS 2017;139(5)

JID 2014:210

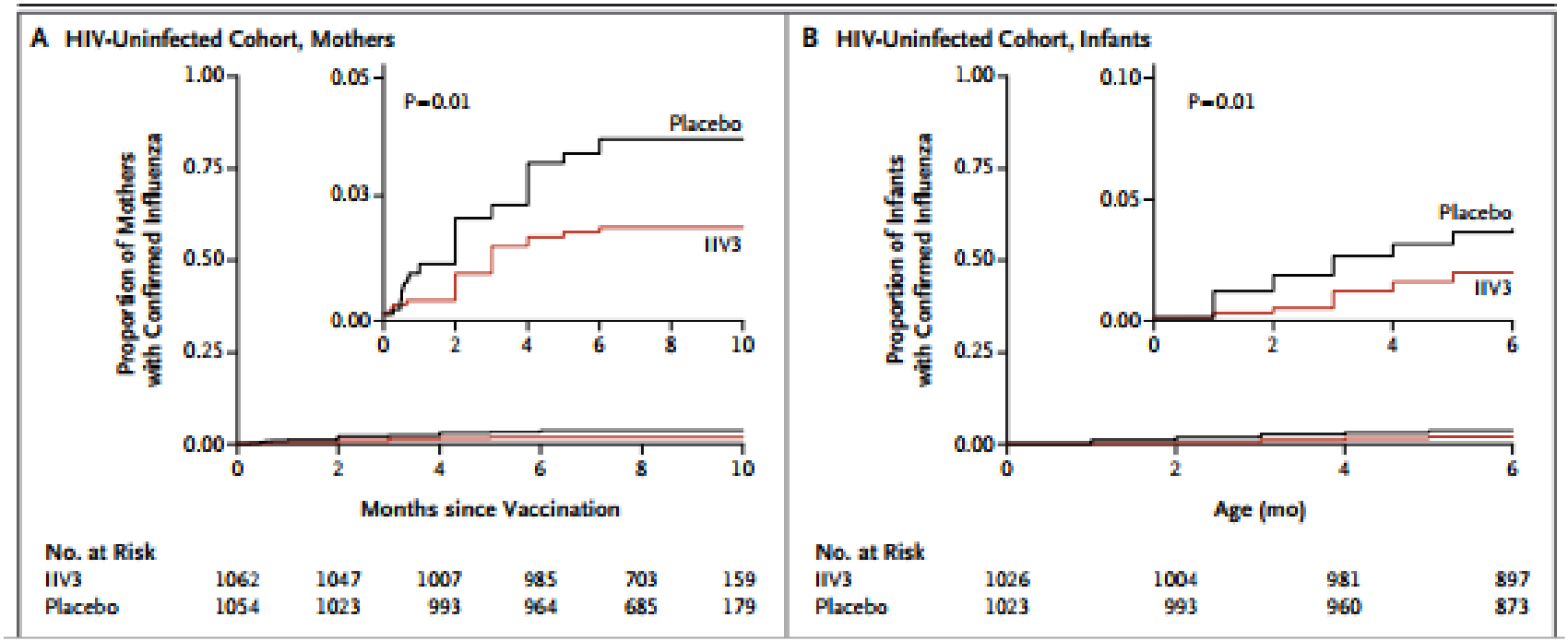
Έγκυες

- Η εγκυμοσύνη και η λοχεία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσηση και επιπλοκές από γρίπη
- Νεογνά και βρέφη < 6 μηνών δε μπορούν να εμβολιασθούν ούτε να λάβουν αντι-ιικά φάρμακα
- Η ασφάλεια του αδρανοποιημένου εμβολίου κατά το 2^{ο} και 3^{ο} τρίμηνο είναι αποδεδειγμένη
- Τα δεδομένα για την ασφάλεια του εμβολίου κατά το 1^{ο} τρίμηνο είναι λιγότερα, αλλά επαρκή

Influenza Vaccination of Pregnant Women and Protection of Their Infants

NEJM 2014;371

2116 ♀, 18-38 ετών, 2ο και 3ο τρίμηνο κύησης
Περίοδος 2011-12
Τυχαιοποίηση: TIV vs placebo
Παρακολούθηση επί 6 μήνες



Επαγγελματίες υγείας

- ↑ κίνδυνος γρίπης
- ↑ κίνδυνος μετάδοσης σε ευπαθείς ασθενείς και άτομα με αντένδειξη εμβολιασμού (πχ βρέφη < 6 μηνών)

- **Ιδιαίτερα:**
  - Προσωπικό ΜΕΘ, ΜΑΦ, ΜΕΝ, ΜΕΛ, ΤΕΠ, Μονάδες ή τμήματα με ανοσοκατασταλμένους ασθενείς

The Influence of Staff and Resident Immunization Rates on Influenza-like Illness Outbreaks in Nursing Homes

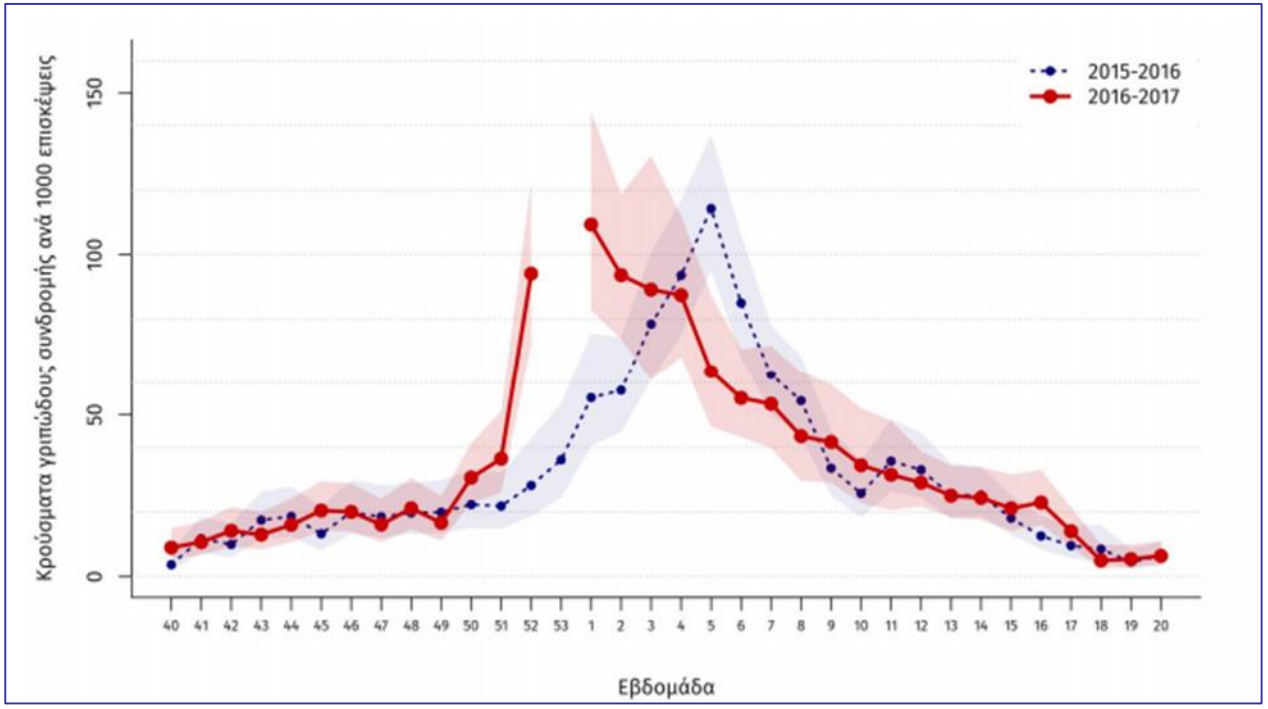
J Am Med Dir Assoc 2006; 7

- Αναδρομική μελέτη, ΗΠΑ
- 301 οίκοι ευγηρίας
- Περίοδος 2004-2005

	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Resident immunization rate: >89% Staff immunization rate: >55%	0.41 (0.19–0.89)*	0.39 (0.17–0.87)*

Πότε;

- Η παραγωγή αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό απαιτεί τουλάχιστον 2 εβδομάδες
- Η ανοσία εξασθενεί με την πάροδο του χρόνου, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους
- Ο χρόνος εμφάνισης και η διάρκεια έξαρσης των κρουσμάτων μπορεί να ποικίλλουν



ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.
ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ & ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.)
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

Συστάσεις

- Ο εμβολιασμός συνιστάται να γίνεται τον **Οκτώβριο**
- Παιδιά ηλικίας 6 μηνών – 8 ετών που χρειάζονται δυο δόσεις εμβολίου σε διάστημα $\geq$ 4 εβδομάδων πρέπει να εμβολιάζονται **νωρίτερα**
- Ο εμβολιασμός μπορεί να γίνει και **οποιαδήποτε στιγμή** κατά την περίοδο της επιδημίας
- Επανάληψη του εμβολίου αργότερα στην ίδια περίοδο **δε συνιστάται**

Το αντιγριπικό εμβόλιο
είναι η πιο αποτελεσματική
προστασία
έναντι της εποχικής γρίπης

WHO 2012

Μειονεκτήματα αντιγριπικού εμβολίου

- Μέτρια αποτελεσματικότητα
- Μικρή – μέτρια προστασία των ηλικιωμένων
- Σχετικά ↓ ανοσογονικότητα
- Μικρή διάρκεια ανοσολογικής απάντησης
- Προβληματική διαδικασία παραγωγής
- Αναποτελεσματικό σε ενδεχόμενη πανδημία

Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: a systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies.

J Infect 2017;18

- 30 μελέτες, TIV
- 2010 - 2015

	Pooled VE (%)	95%CI	Number of VE estimates	p-value for heterogeneity	I^2
Any influenza					
All adults	41	34;48	24	0,005	48
Under 65 years	51	44;58	14	0,762	0
65 years and above	37	30;44	21	0,137	26
A(H1N1)pdm09					
All adults	48	37;59	7	0,212	28
Under 65 years	55	34;76	3	0,948	0
65 years and above	54	26;82	5	0,026	64
A(H3N2)					
All adults	37	24;50	9	0,021	56
Under 65 years	50	38;62	7	0,775	0
65 years and above	33	21;45	11	0,137	33
B					
All adults	38	23;53	5	0,640	0
Under 65 years	45	8;81	2	0,907	0
65 years and above	31	11;51	4	0,812	0

Influenza Vaccination Modifies Disease Severity Among Community-dwelling Adults Hospitalized With Influenza

CID 2017;65(8)

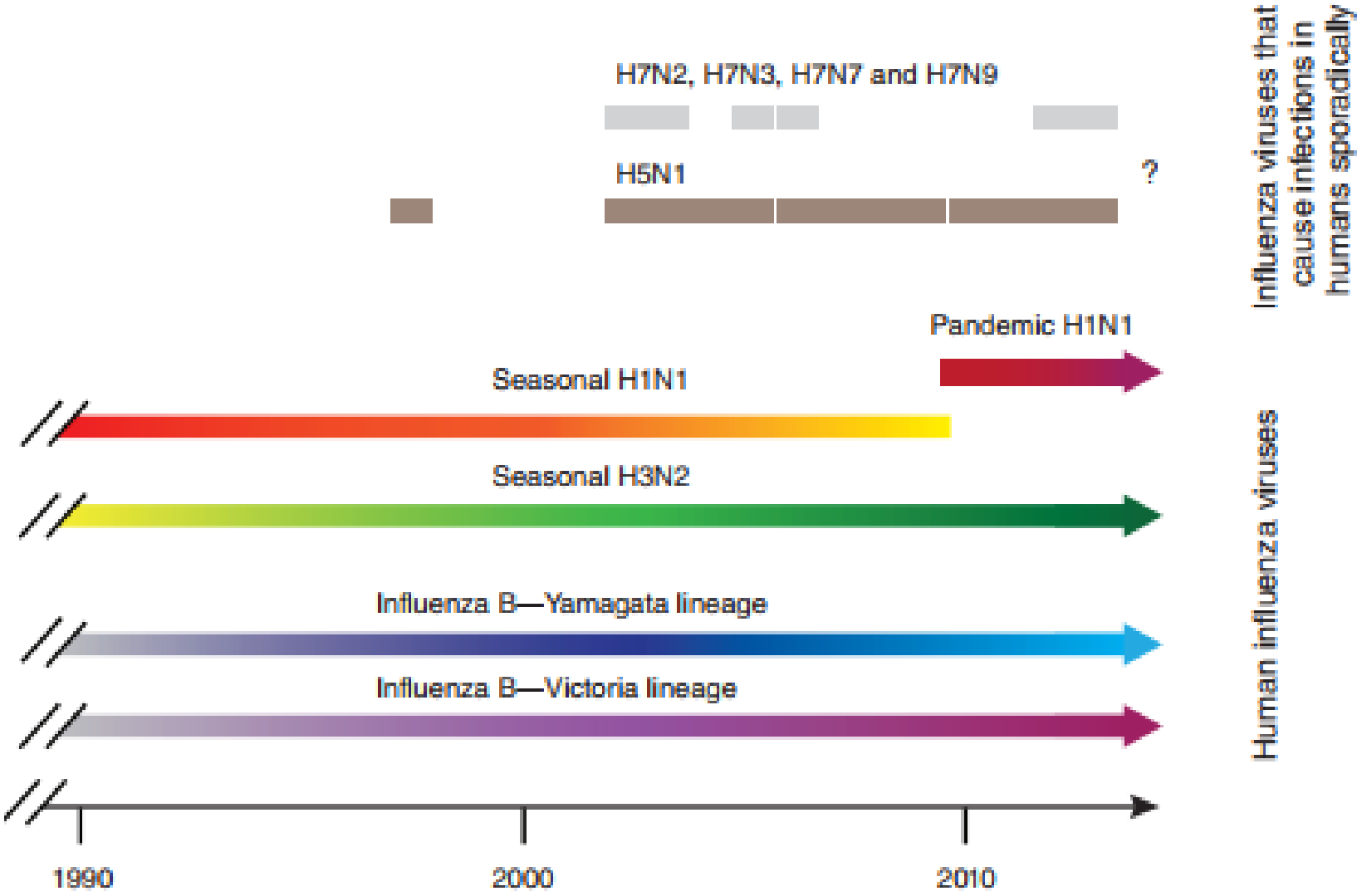
Clinical Outcomes	Influenza vaccine 2013–14 season					
	18-49 years (n=600)		50-64 years (n=1,186)		65+ years (n=732) x1000sim	
	point estimate	(95% CI)	point estimate	(95% CI)	point estimate[¥]	(95% CI)[¥]
Admitted to ICU (OR)	**0.63**	**(0.42; 0.93)**	1.05	(0.80; 1.37)	**0.63**	**(0.48; 0.81)**
Deceased (OR)	**0.21**	**(0.05; 0.97)**	**0.48**	**(0.24; 0.97)**	**0.39**	**(0.17; 0.66)**
Pneumonia[*]	0.77	(0.52; 1.15)	1.10	(0.83, 1.46)	1.02	(0.81, 1.27)
Shorter ICU length of stay (RH)[†]	1.40	(0.97; 2.02)	**1.36**	**(1.06; 1.74)**	**1.34**	**(1.06; 1.73)**
Shorter hospital length of stay (RH)[†]	1.11	(0.95; 1.29)	**1.13**	**(1.02; 1.26)**	**1.24**	**(1.13; 1.37)**

Ποιό εμβόλιο;

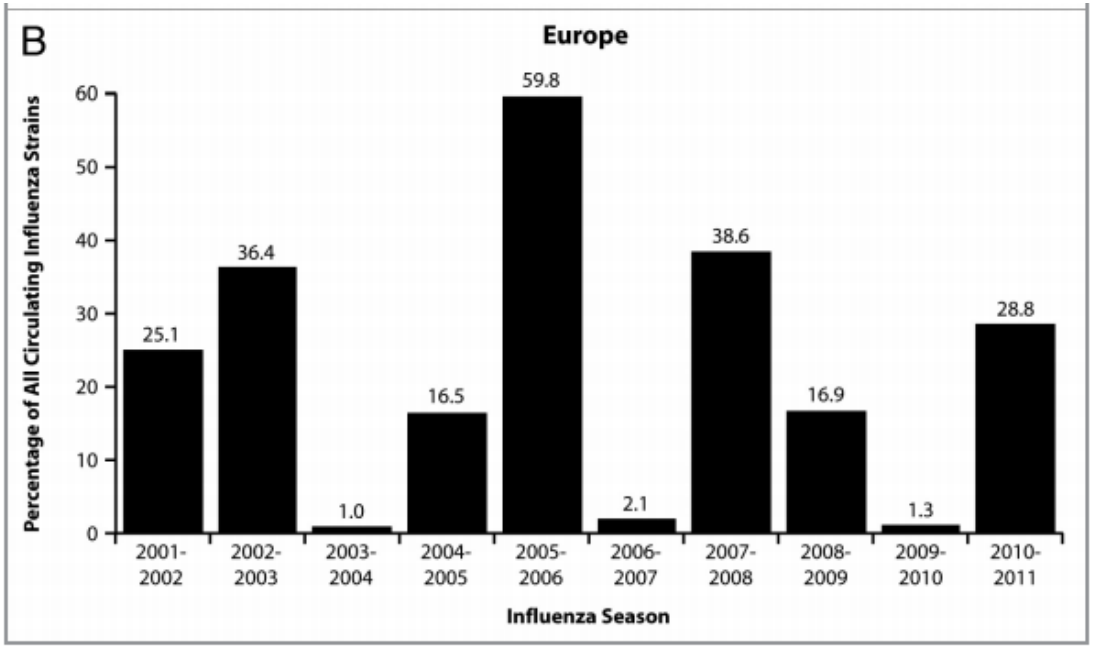
Εμβόλιο με τμήμα αδρανοποιημένου ιού (IIV)

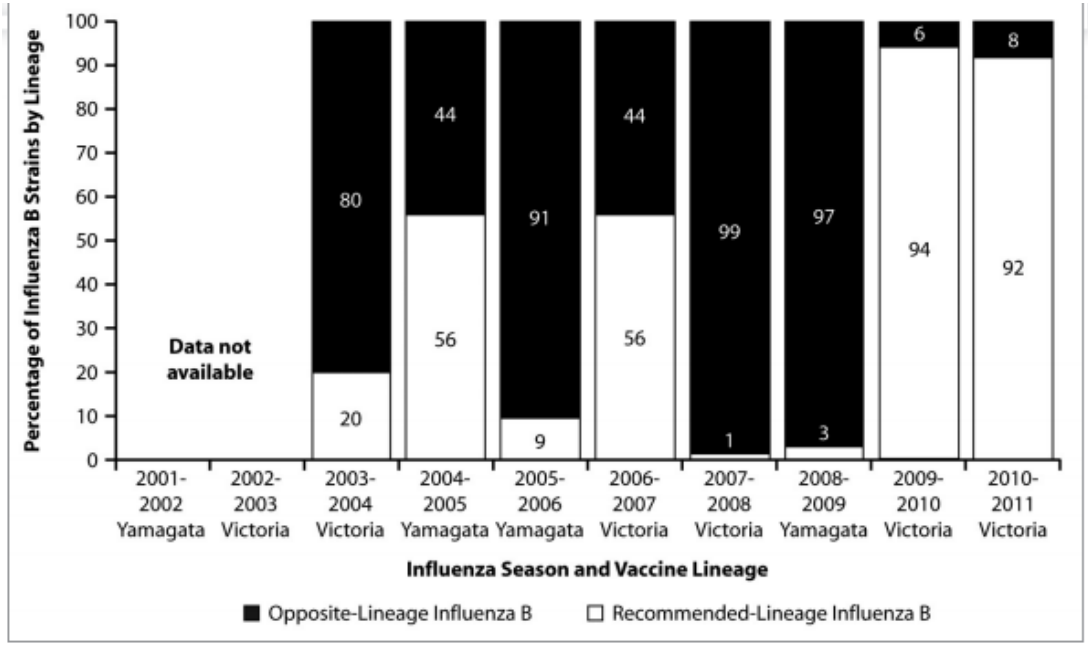
– **Τριδύναμο** (IIV3): *A/Michigan/45/2015 (H_1N_1)pdm09, 15μg*
A/Hong Kong/4801/2014 (H_3N_2), 15μg
B/Brisbane/60/2008 (Victoria lineage), 15μg

– **Τετραδύναμο** (IIV4): **Ενδείκνυται σε άτομα > 3 ετών**
+ B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage), 15μg

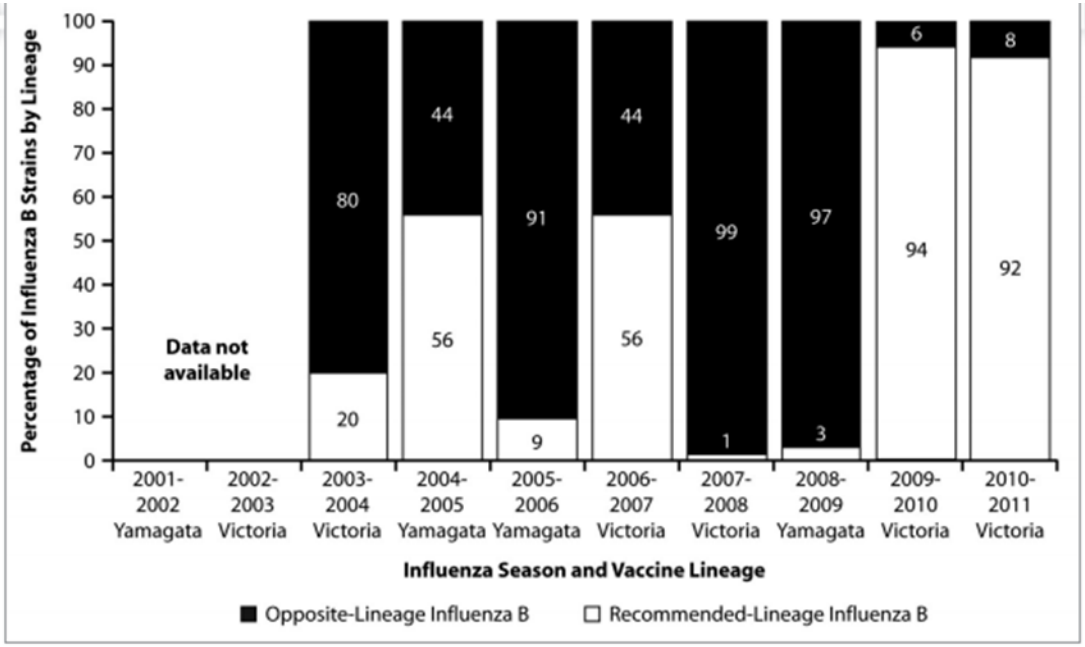

H7N2, H7N3, H7N7 and H7N9
H5N1
?
Influenza viruses that cause infections in humans sporadically
Pandemic H1N1
Seasonal H1N1
Seasonal H3N2
Influenza B—Yamagata lineage
Influenza B—Victoria lineage
Human influenza viruses
1990
2000
2010

Επιδημιολογικά στοιχεία για τον ιό της γρίπης τύπου Β

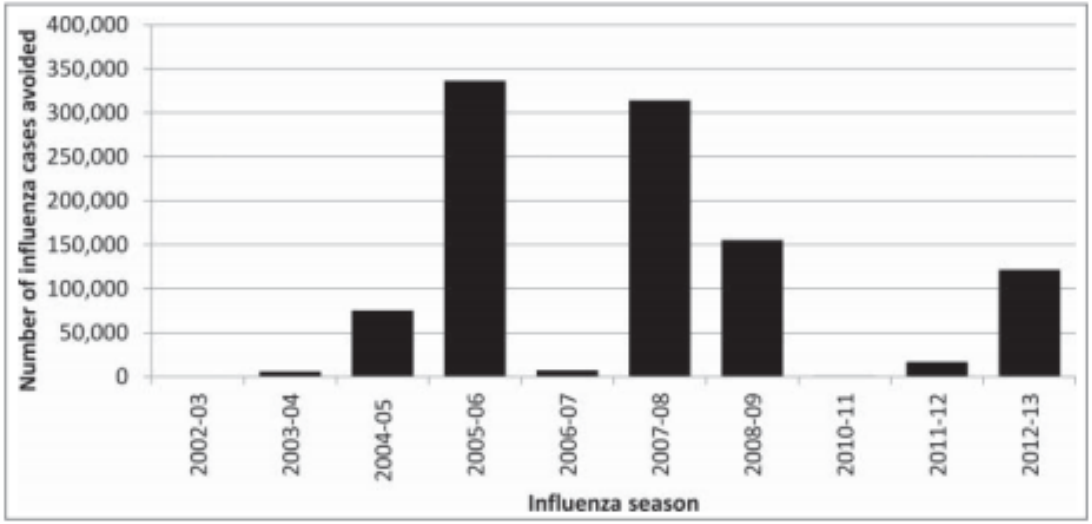




Hum Vaccine Immunother 2012;8(1)



Σε 5 χώρες της ΕΕ
κατά την περίοδο 2003-13
το QIV (σε σχέση με το TIV)
θα μπορούσε
να έχει αποτρέψει:
1.000.000 κρούσματα γρίπης
24.000 νοσηλείες
15.000 θανάτους



Hum Vaccin Immunother 2916;12 (9)

Ανοσογονικότητα και ασφάλεια QIV

5 μελέτες φάσης III

(QIV versus TIV)

2 σε παιδιά 3-17 ετών (n = 5.832)

3 σε ενήλικες (n = 7.879)

↑ ανοσολογική απάντηση για το επιπρόσθετο στέλεχος B → για τα κοινά στελέχη

παρόμοιο προφίλ ασφάλειας

Διατήρηση ικανοποιητικού τίτλου Abs για 6 μήνες

JID 2013;207, JID 2013;208
BMC infect Dis 2013;13
Vaccine 2013;31, Vaccine 2014;32

Ασφάλεια QIV

VAERS 1/7/2013-31/5/2015

- 70.000.000 δόσεις QIV
- Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών: 2,5/100.000
- Παρόμοια συχνότητα και ποιότητα με το TIV

Vaccine 2016

Ηλικιωμένοι

- Μετα-ανάλυση
- 5000 άτομα > 60 ετών
- 2005-2014

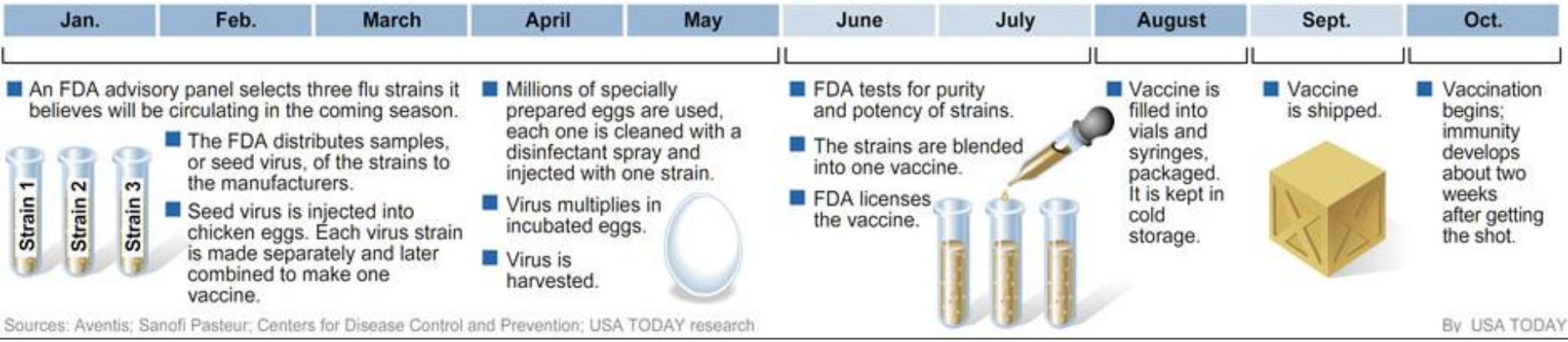
Lancet Respir Med 2017

	Vaccine match	Vaccine mismatch
Complete case datasets (n=4975)		
Unadjusted		
Non-epidemic	32·34% (−2·38 to 55·28)	5·92% (−27·28 to 30·46)
Epidemic	48·83% (26·46 to 64·40)	28·86% (7·59 to 45·23)
		6·33% (−41·02 to 37·79)
		28·27% (−3·67 to 50·37)

- Τριδύναμο υψηλής δόσης (HD-IIV3), *60μg (x3)*
- Τριδύναμο ενισχυμένο (adjuvanted, aIIV3)

MMWR 2017;66

Χρονοβόρα διαδικασία παρασκευής, ↑↑ γονιμοποιημένα αυγά κότας



Επιτάχυνση με νέες τεχνολογίες

- Ανάπτυξη σε κυτταροκαλλιέργειες (ccIIV)
- Γενετικά ανασυνδυασμένα εμβόλια (RIV)

viruses
ISSN 1999-4915
www.mdpi.com/journal/viruses

Review

Universal Influenza Vaccines, a Dream to Be Realized Soon

Univ
fict

Expert R

rsal influe
n reality?

FEATURE HEALTH, IMMUNE SCIENCE

A universal flu shot may be nearing reality

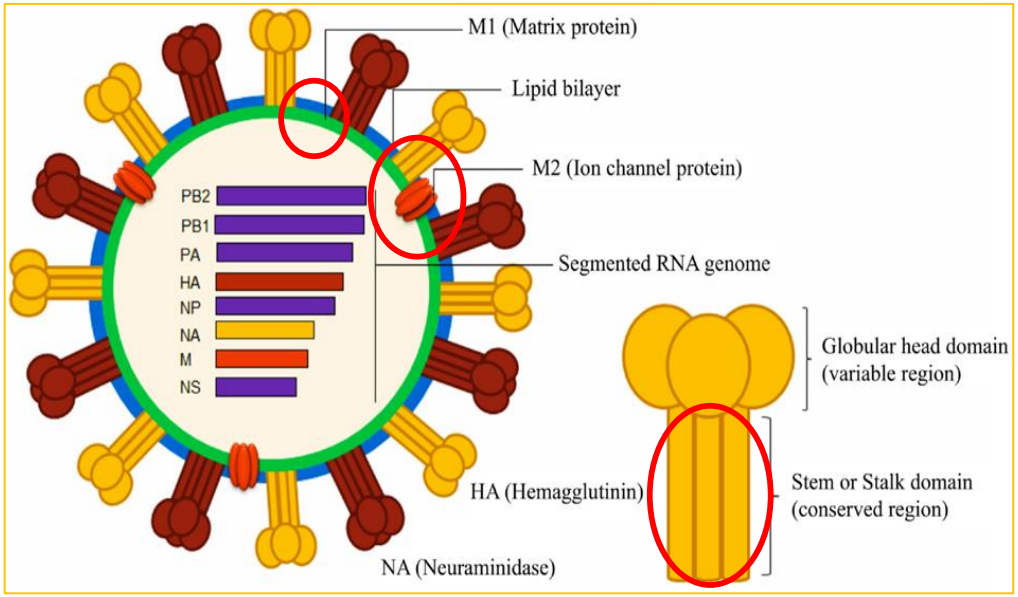
2016 January 8; 2(1): 5–7. doi:10.1021/acsinfecdis.5b00146.

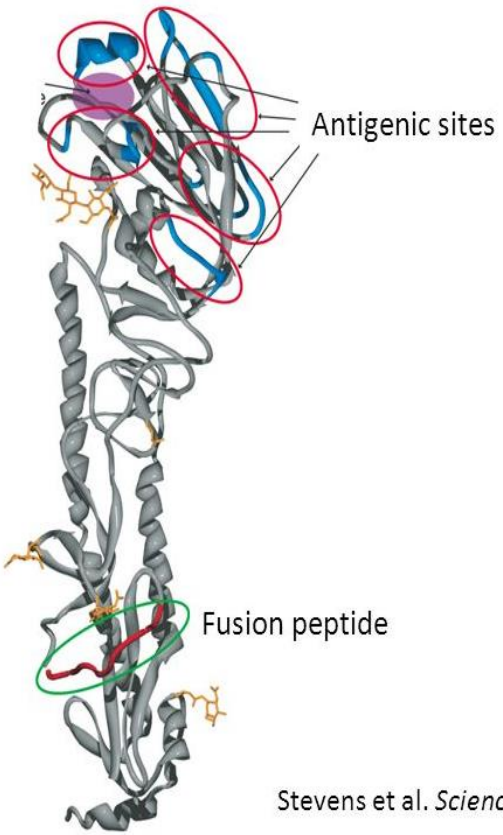
Universal Influenza Vaccines: To Dream the Possible Dream?

“UNIVERSAL” INFLUENZA VACCINE

Στόχευση σε «σταθερές» περιοχές του ιού

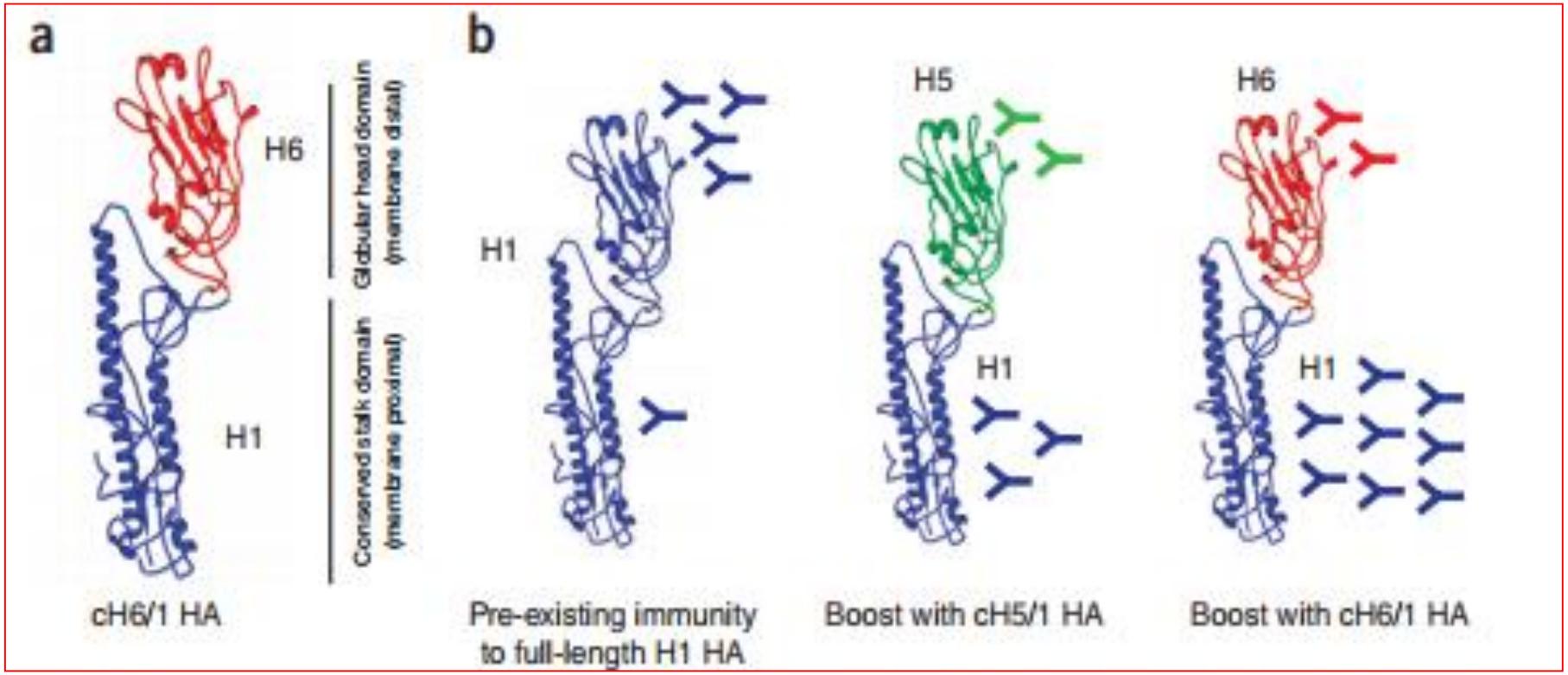
- «μίσχος» HA (stalk)
- πρωτεΐνες M1, M2





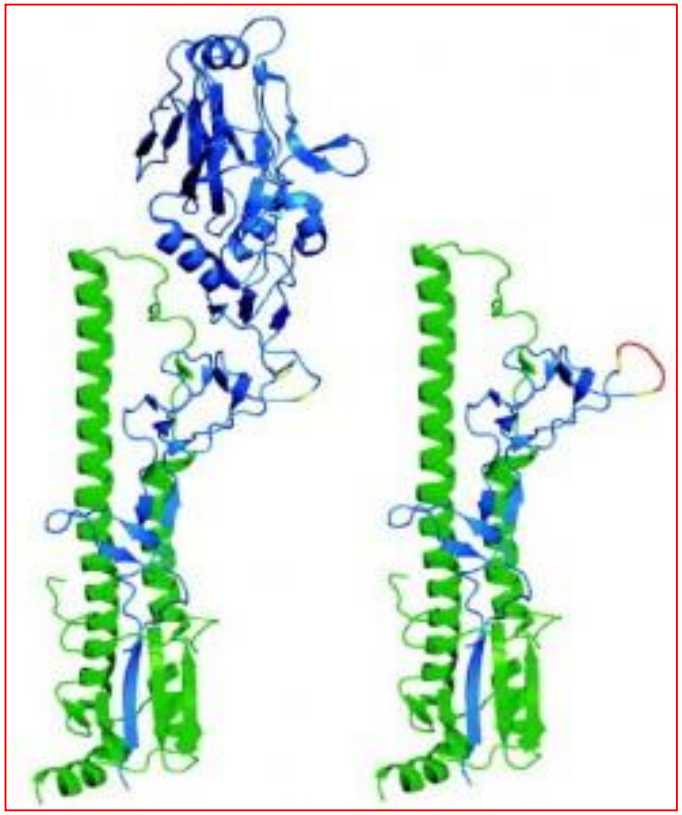
Stevens et al. *Science*, 303,1866,2004

Εκτροπή της ανοσολογικής απάντησης στον «κορμό» της HA (chimeric HA)

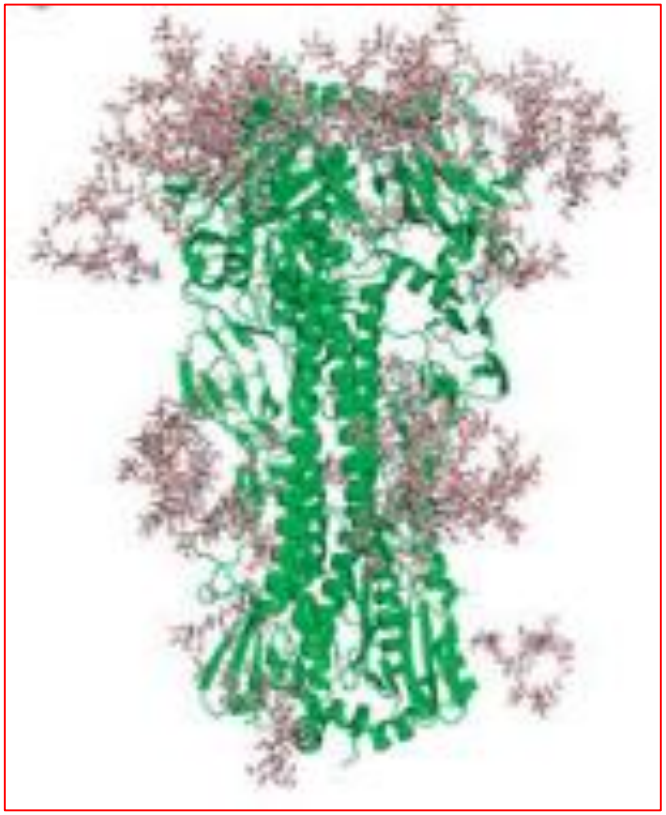


Απομάκρυνση ανοσοκυρίαρχης κεφαλής HA

Headless HA



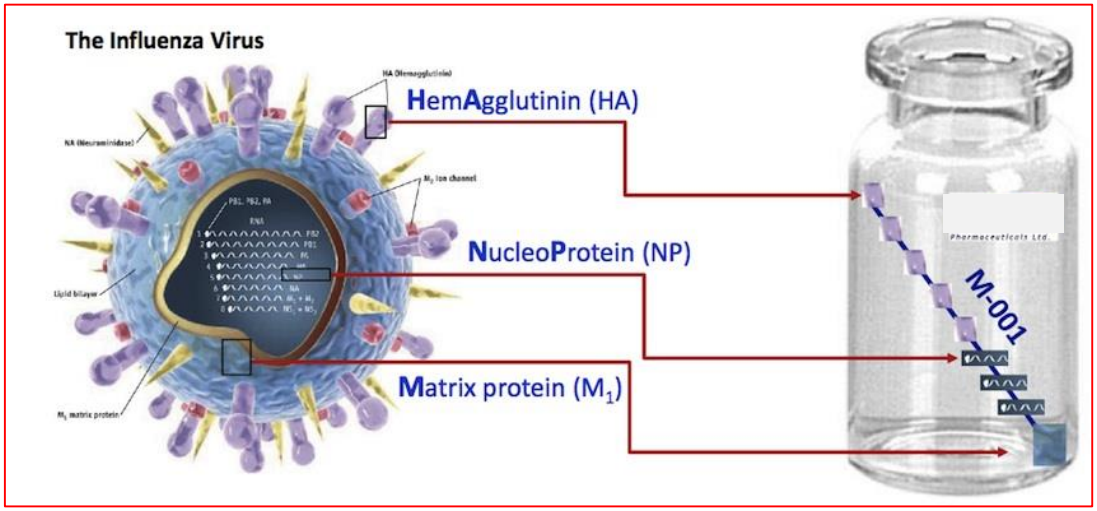
Glycosylation



Multimeric-001

- Πεπτίδια επιτόπων από 3 διαφορετικές πρωτεΐνες του ιού
- Διέγερση χυμικής **και** κυτταρικής ανοσίας
- **Μελέτη φάσης Ι:** ασφάλεια και ανοσογονικότητα
- **Μελέτη φάσης ΙΙ:** αναμένονται τα αποτελέσματα

J Clin Immunol 2012;32
Vaccine 2014;32



Συμπεράσματα

- Το αντιγριπικό εμβόλιο δεν είναι ιδανικό προσφέρει όμως σημαντική προστασία, ιδιαίτερα σε άτομα υψηλού κινδύνου
- Το QIV προσφέρει ευρύτερη κάλυψη έναντι της γρίπης Β
- Οι νέες τεχνολογίες βοηθούν στην αντιμετώπιση των μειονεκτημάτων του εμβολίου
- Η έρευνα για την παρασκευή ενός «καθολικού» εμβολίου βρίσκεται σε εξέλιξη και ήδη αποδίδει τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα