

İNFLUENZA: Korunma & Kontrol

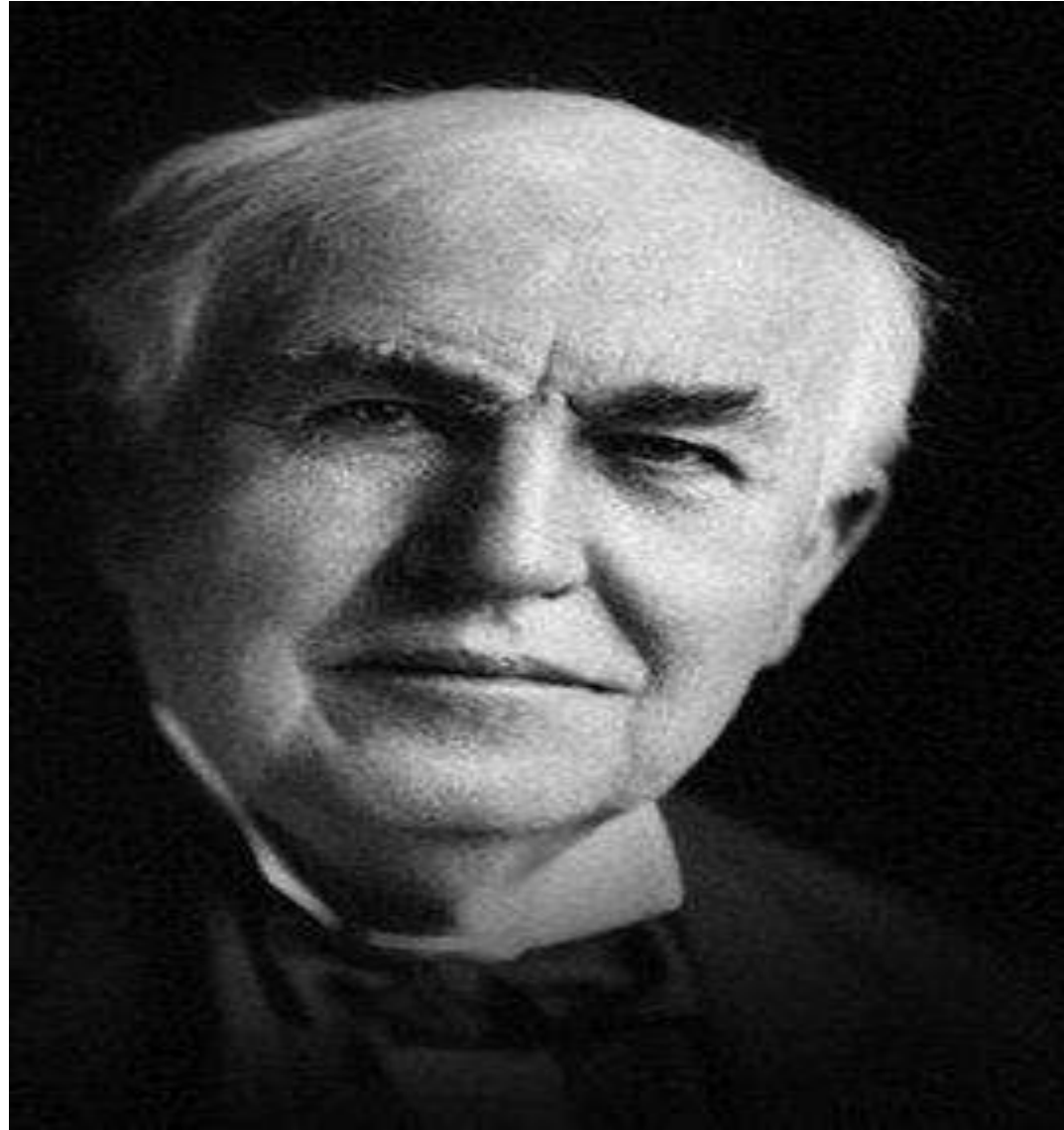
Dr. Nihal Pişkin

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

21 Kasım 2019, KLİMİK Zonguldak





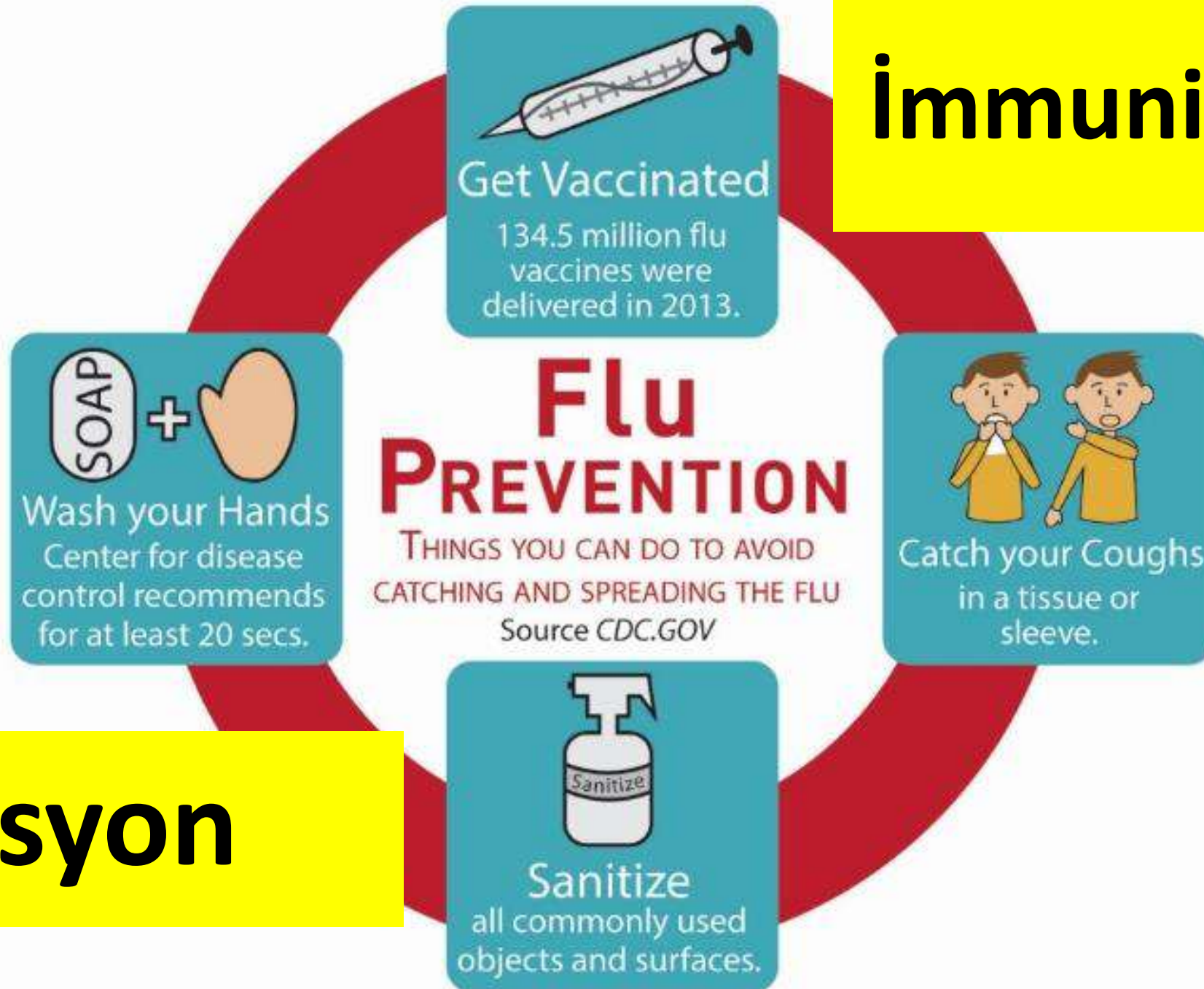
“The doctor of the future will give no medicine, but will instruct his patients in care of the human frame, in diet and in the cause and prevention of disease.”

- Thomas Edison



DiKKAT
UZMANLAR
UYARDI!

immunizasyon



izolasyon

TAKE 3 ACTIONS TO

FIGHT THE FLU

Flu is a leading cause of illness and death in the United States. Every year, an estimated 36 million people get the flu, which can lead to serious complications, hospitalizations, and even death. The flu is preventable. Take action and protect the people you love by taking the following actions to protect yourself and your family from the flu.

GET YOURSELF AND YOUR FAMILY VACCINATED!

It's one of the easiest ways to stay healthy and prevent the flu.

Everyone 6 months of age and older should get vaccinated for the flu. Pregnant women, young children, and adults with chronic conditions.

STOP THE SPREAD

Take everyday preventive actions to help stop the spread of the virus.

Avoid close contact with sick people, avoid touching your eyes, nose, and mouth, cover your coughs and sneezes, and wash your hands often with soap and water.



ASK YOUR DOCTOR ABOUT FLU ANTIVIRALS

Take antiviral drugs if your doctor prescribes them.

Antiviral drugs can help to reduce the duration and severity of the flu.



WWW.CDC.GOV/FLU

#FIGHT FLU



FLU PREVENTION TIPS



GET YOUR FLU SHOT

**STAY HOME WHEN
YOU ARE SICK**



**DRINK PLENTY
OF WATER**

EXERCISE OFTEN



WASH YOUR HANDS

**EAT NUTRITIOUS
FOOD**



**GET PLENTY
OF SLEEP**

**COVER YOUR MOUTH
AND NOSE**



Stop the spread of germs that make you and others sick!

Cover your Cough



Cover your mouth
and nose with a
tissue when you
cough or sneeze.



Cough or sneeze into
your upper sleeve,
not your hands.

Put used tissue in
the waste basket



Clean your Hands



Wash hands
with soap and
warm water
for 20 seconds



Or
clean with
alcohol-based
hand sanitizer



CDC

NIH



APIC

UZMANLAR UYARDI!
GRİP DEYİP
GEÇMEYİN



INFLUENZA'DAN KORUNMAK İÇİN NELER YAPILMALI?



'EN ETKİLİ KORUNMA YÖNTEMİ AŞI'

Influenza'dan korunmak için alınması gereken ilk önlemin eylül ayında yapılan grip aşısı olduğunu belirten Azap, diğer korunma yöntemlerine ilişkin ise şunları söyledi, "Gripten korunmak için en etkili korunma yöntemi aşı olmaktır. Aşının koruyuculuğu da yüzde yüz değildir. Aşı oldum hastalanmayacağım diye kimse düşünmesin fakat hastalanmayı engellemese bile aşı olan kişilerde hastalık hafif seyreder. Aşı dışında genel sağlık önlemlerinin de alınması gerekiyor. Vücut direncini iyi tutacak şekilde iyi beslenmek, fiziksel egzersiz yapmak, iyi uyumak ve stresten uzak durabilmek hastalıktan korunmak için önemlidir. Üçüncü yöntem de gribin çoğaldığı bu haftalarda el temizliğine çok dikkat etmektir. Bu bir solunum virüsü ve kişilere yakın temasla, damlacık yoluyla bulaşıyor. Fakat hasta kişilerin damlacıklarıyla kirlenmiş cansız yüzeyler dediğimiz kapı kolu, bilgisayar klavyesi, toplu taşıma araçlarındaki tutamaçlarda da virüs saatlerce canlı kalabiliyor."



*Prof. Dr. Alpay Azap
Zatürre Aşısı F
Krizini Eng*

Korkutucu uyarı: Aşı karşıtlığı her yıl iki katı artıyor

"Her yıl çocuklarına aşı yaptırmayan aile sayısı iki kat artıyor. Bunun sonuçlarından endişeliyiz. Özellikle çocukluk çağı aşılarının zorunlu hale getirilmesi gerekiyor" şeklinde konuşan **KLİMİK Başkanı Prof. Dr. Alpay Azap**, aşıların 2000'den 2016'ya kadar 20,4 milyon hayatı kurtardığının altını çizerek önemli uyarılarda bulundu.

Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Prof. Önder Ergönül: "Türkiye'de grip aşısı yaptıranların oranı çok düşük"

 Egemen Gök 08 Ekim 2019

Sağlık Bakanı Fahrettin Koca, bu yıl için üretilen grip aşılarının eczanelere ve tüm sağlık kuruluşlarına dağıtımına birkaç gün içinde başlanacağını belirtti ve grip aşısının risk grubundakilere hekim reçetesi ile ücretsiz yapılacağını açıkladı.

Bilim Akademisi Üyesi ve Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Prof. Dr. Önder Ergönül ile grip aşısının Sağlık Bakanlığı tarafından dağıtılmasını ve aşının neden önemli olduğunu konuştuk.

Tehlikenin yeni adı Influenza virüsü

Halk arasında grip olarak bilinen 'influenza' virüsü kaynaklı hastalığa yakalananların sayısı son günlerde daha da arttı. Özellikle 'influenza' adlı grip virüsü tanısı konulan kişi sayısındaki artışı Prof. Dr. Alpay Azap değerlendirdi, önemli uyarılarda bulundu.



Doç. Dr. Nihal Pişkin Gün Ortası'nda gribal enfeksiyon hakkında ..

Doç Dr. Nihal Pişkin Saat 14.00'dan itibaren domuz gribi hakkında bilgilendirecek...

02-02-2016 | 17 : 20 33



@Zonguldak

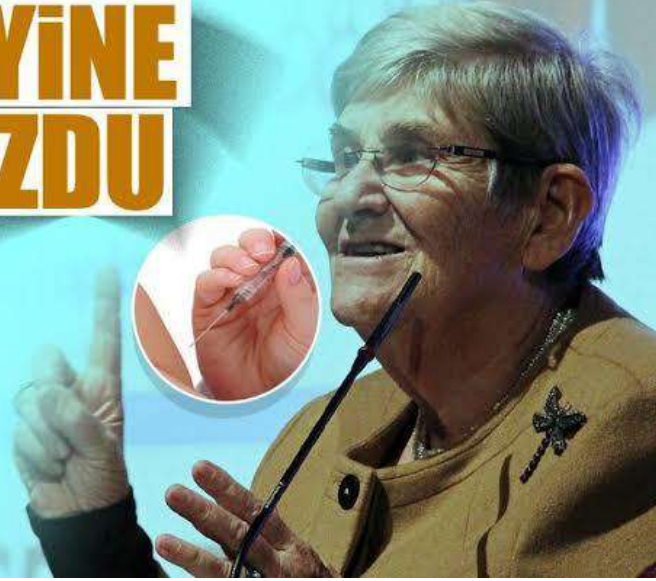


Grip aşısı için uyardı



KARATAY YİNE EZBER BOZDU

“Endüstrinin
kakaladıklarından
uzak durmalıyız”



PROF. DR. RASİM KÜÇÜKUSTA GÖĞÜS HASTALIKLARI UZM.
"GRİP AŞISI YAPTIRMAYIN, İLAÇ İÇMEYİN"





TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Derneğimizden Zorunlu Bir Açıklama:

*Grip Aşısı Olmak Değil
Olmamak Tehlikelidir!*

Aşılama Hakkında Basın Duyurusu



Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) Eriřkin Bağışıklama Çalışma Grubu



Kamuoyuna Duyuru!

Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD), Halk Sağlığı Uzmanları Derneği, Türk Geriatri Derneği, Türk Hematoloji Derneği, Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği, Türk Toraks Derneği, Türkiye Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği, Viral Hepatit ile Savaşım Derneği ve Aile Hekimleri Dernekleri Federasyonundan kamuoyuna zorunlu açıklamadır.

Grip aşısı olmak ya da olmamak, işte bütün mesele



Prof. Dr. Ahmet Rasim Küçükusta Independent Türkçe için yazdı

Prof. Dr. Ahmet Rasim Küçükusta

Göğüs Hastalıkları Uzmanı | @drahmetrasim

| Pazar 22 Eylül 2019 17:53

Aşımızı tanıyalım...

Aşı içeriği

- Küresel İnfluenza Programı çerçevesinde;
- Güney yarımkürede Nisan-Eylül,
- Kuzey yarımkürede Ekim-Mart aylarında belirlenen virüsler değerlendirilerek bir sonraki influenza sezonu için aşı içerikleri tayin edilmekte....

DSÖ aşı içeriğini

Kuzey yarımküre ⇒ Şubat ayında

Güney yarımküre ⇒ Eylül ayında belirlemektedir...

Aşı içeriği

Mevcut mevsimsel influenza aşıları

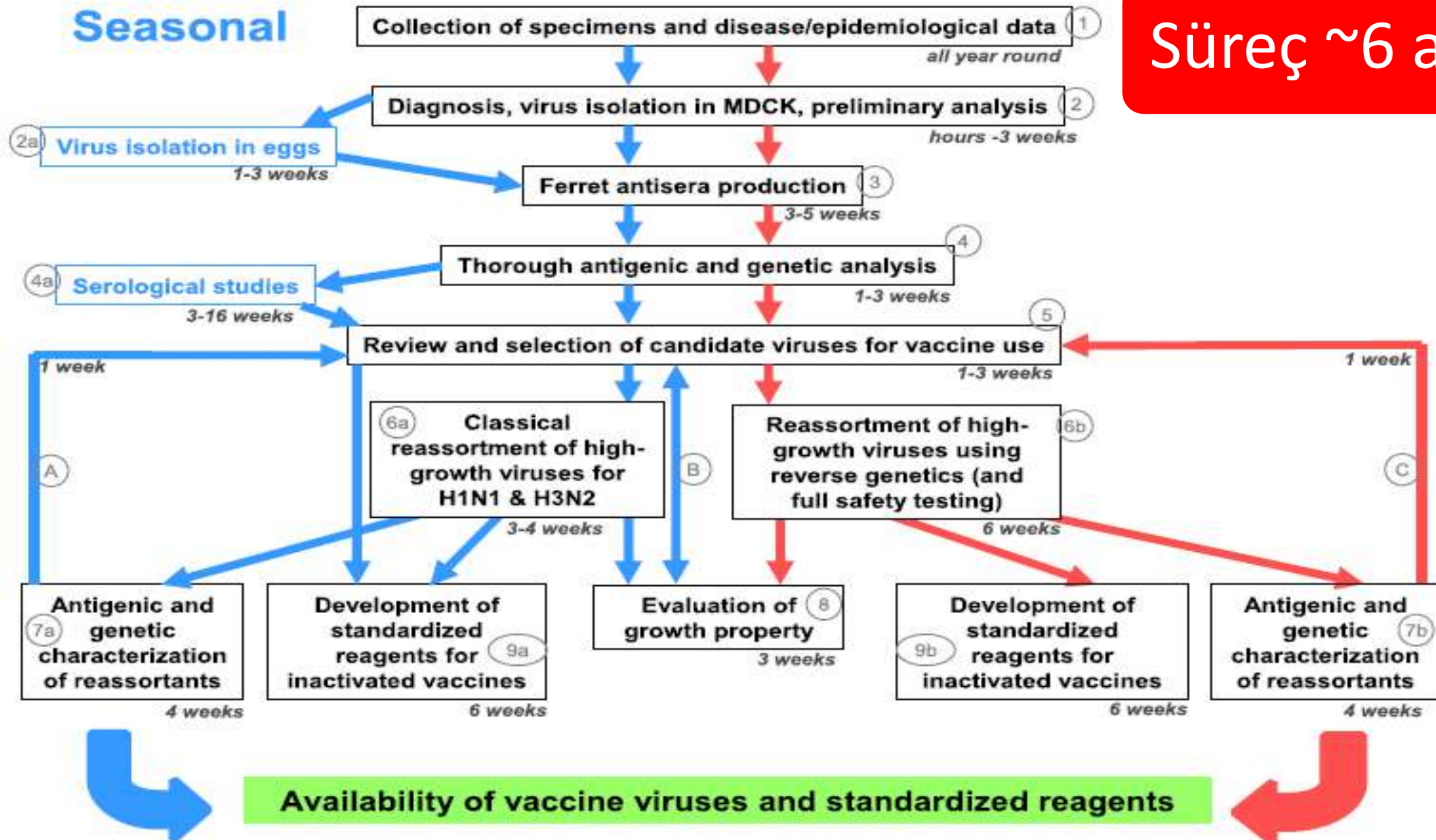
iki influenza A/bir influenza B antijeni (trivalan)veya

iki influenza A/iki influenza B antijeni (kuadrivalan) olmak üzere üç veya dört antijen içermektedir.

Aşılanma zamanı

- Yeni aşı çıkar çıkmaz...
- Ekim- Kasım aylarında...
- Tüm influenza sezonu boyunca!!!
- 6 ay- 8 yaş arası çocuklarda bir ay ara ile 2 doz

Process of influenza vaccine virus selection and development



Süreç ~6 ay

2019-2020 grip aşısı içeriği

- **Dörtlü(quadrivalan) aşı içeriği için;**

- *A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-benzeri virüs,*
- *A/Kansas /14/2017 (H3N2) benzeri virüs*,*
- B/Colorado/06/2017- benzeri (B/Victoria/2/87 soyu) virüs,
- B/Phuket/3073/2013- benzeri (B/Yamagata/16/88 soyu) virüs önerilmiştir.

- **Üçlü (trivalan) aşı içeriği için;**

- *A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-benzeri virüs,*
- *A/Kansas /14/2017 (H3N2) benzeri virüs*,*
- B/Colorado/06/2017- benzeri (B/Victoria/2/87 soyu) virüs önerilmiştir.

• Altı aydan büyük herkese önerilmekte...

2018-2019 grip aşısı içeriği

- Kuzey Yarımkürede dörtlü(quadrivalan) aşı içeriği için;
 - *A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-benzeri virüs,*
 - *A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)- benzeri virüs,*
 - B/Colorado/06/2017- benzeri virüs (B/Victoria/2/87 soyu),
 - B/Phuket/3073/2013- benzeri virüs (B/Yamagata/16/88 soyu) önerilmiştir.
- Üçlü (trivalan) aşı içeriği için;
 - A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-benzeri virüs,
 - A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)- benzeri virüs,
 - B/Colorado/06/2017- benzeri virüs (B/Victoria/2/87 soyu) önerilmiştir.

Aşı endikasyonları

- **Birinci derecede öncelikli risk grupları**

- 65 yaş ve üzerindeki kişiler,
- Gebeler ve lohusalar
- 6 ay-18 yaş arasında olup uzun süre aspirin kullanması gerekenler,
- Diyabet hastalığı dâhil herhangi bir metabolik hastalığı olanlar,
- Astım dâhil kronik solunum yolu hastalığı olanlar,
- Kronik böbrek hastalığı olanlar,
- Kronik kalp ve damar sistemi hastalığı olanlar,
- Bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler (kronik kan hastalığı olanlar, kanser hastaları, immünsupresif ilaç kullananlar, HIV/AIDS hastaları),
- Huzurevi, bakımevi vb. ortamlarda yaşayanlar,
- Morbid obez olanlar (Vücut Kitle İndeksi VKİ ≥ 40 kg/m²).

Aşı endikasyonları

- **İkinci Derecede Öncelikli Gruplar**
 - 6-59 ay arası çocuklar,
 - Huzurevi, bakımevi vb. ortamlarda çalışanlar,
 - Sağlık personeli ve sağlık kurumlarında çalışanlar,
 - Kronik bakım gerektiren nörolojik hastalığı olanlar.

Aşı endikasyonları

- 6 - 59 ay arası çocuklar
- ≥ 50 yaş
- Kronik akciğer, kalp, böbrek, karaciğer, nörolojik, hematolojik, metabolik hastalık
- İmmün yetmezlik
- İnfluenza sezonunda gebe yada gebe kalacaklar
- Aspirin kullanan 6 ay - 18 yaş arası çocuklar
- Bakımevlerinde kalanlar
- Aşırı şişmanlar ($VKİ \geq 40$)
- İnfluenzaya bağlı komplikasyon riski taşıyanlarla yaşayan ya da onlara bakanlar;
 - Sağlık personeli
 - 5 yaş altı yada 50 yaş üstü kişilerle birlikte kalanlar
 - Komplikasyon riski yüksek olanlarla yaşayan yada onlara bakanlar

Aşının yararları

- Riskli gruplarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak
- Toplumda hastalığın yayılımını azaltmak
- Çocuklarda okul devamsızlığını azaltmak
- Antibiyotik kullanımını azaltmak
- İşgücü kaybını azaltmak

Centers for Disease Control and Prevention

MMWR

Recommendations and Reports / Vol. 68 / No. 3

Morbidity and Mortality Weekly Report

August 23, 2019

**Prevention and Control of Seasonal Influenza
with Vaccines: Recommendations of the
Advisory Committee on Immunization Practices —
United States, 2019–20 Influenza Season**

Aşı çeşitleri

- **Primer influenza aşı tipleri:**
 - **IIV** = inactivated influenza vaccine
 - **RIV** = recombinant influenza vaccine
 - **LAIV** = live attenuated influenza vaccine
- *Sayılar= aşının içeriğindeki hemagglutinin antijeni sayısını belirtmekte....*
 - (3) *trivalent vaccines: bir A(H1N1), bir A(H3N2), ve bir B virus*
 - (4) *quadrivalent vaccines: bir A(H1N1), bir A(H3N2), ve iki B virüsü*
- **Bazı spesifik aşı tipleri için kısaltmalar:**
 - **a** adjuvanted vaccine (e.g., aIIV3)
 - **cc** cell culture–based vaccine (e.g., ccIIV4)
 - **HD** high-dose vaccine (e.g., HD-IIV3)
 - **SD** **standard-dose vaccine (e.g., SD-IIV4)***

Standart doz kuadrivalan inaktif aşı (SD-IIV4)

- Her bir antijen 15 mcg
- Tavuk yumurtasında üretim
- Intramuskuler
- T.C'de 21.11.2019 itibarı ile mevcut tek aşı



Kuadrivalan canlı attenuue aşı

- 2-49 yaş sağlıklı, gebe olmayan tüm bireyler
- Tavuk yumurtasında üretim
- Intranazal uygulama
- 2016-2017 & 2017-2018 influenza sezonunda önerilmedi...
 - (2013-14 ve 2015-16 sezonlarındaki LAIV çocukluk yaş grubundaki H1N1lere karşı düşük koruma gösterdiği için)
 - Üretici firmanın H1N1 suşunu değiştirmesi le 2018-19'dan itibaren tekrar önerildi...



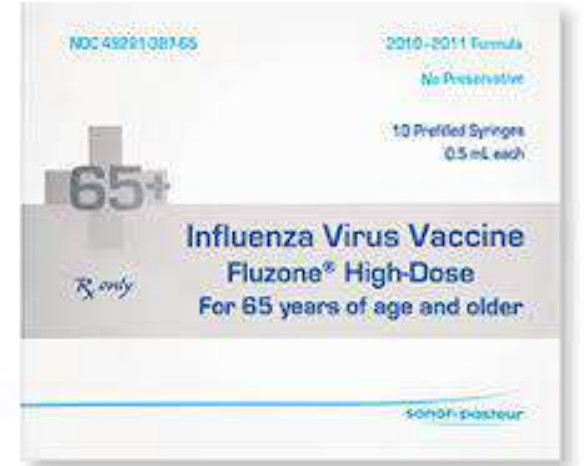
Yüksek doz trivalan ve kuadrivalan İİA

- **Yüksek doz trivalan İİA (Fluzone High-Dose®)**

- ≥ 65 yaş için FDA onaylı
- Her bir antijen 60 mcg
- Daha immunojen...

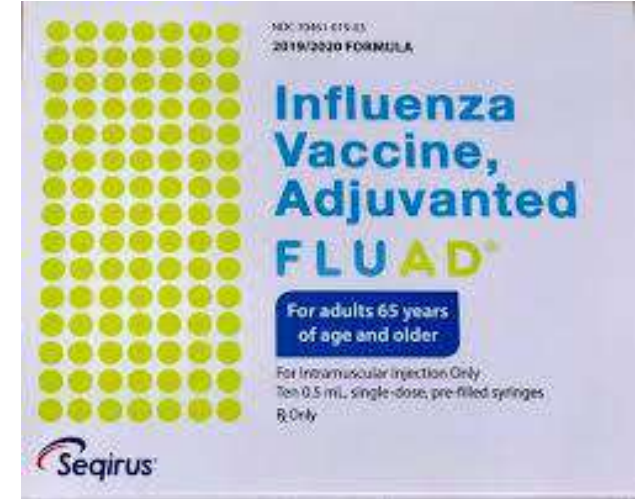
- **Yüksek doz kuadrivalan İİA**

- ≥ 65 yaş için Kasım 2019'da FDA onayı
- 2020-2021 sezonunda kullanımda olması beklenmekte....



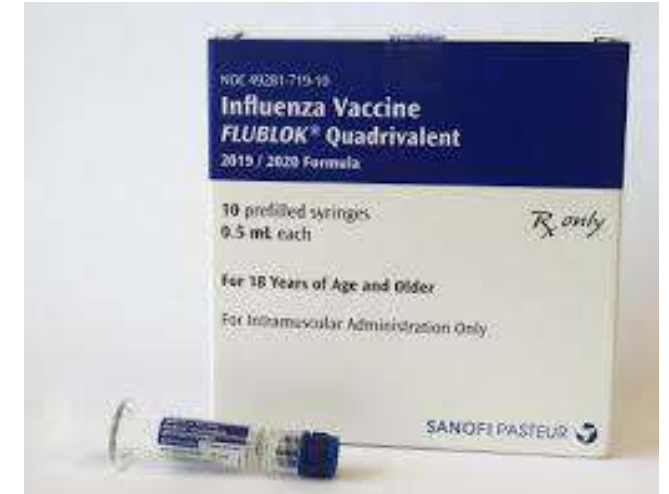
Adjuvanlı trivalan iia

- ≥ 65 yaş için FDA onaylı (2015)
- MF59 adjuvanı (skualen) var.
- Klinik etkinlikle ilgili karşılaştırmalı çalışma yok!



Rekombinan DNA teknolojisi ve bir baculovirus ekspresyon sisteminde üretilen kuadrivalan iIA

- ≥ 18 yaş için FDA onaylı
- Sadece hemagglutinin antijenleri içermekte...
 - (Her suş için 45 mcg rekombinant HA)



Hücre kültürlerinde üretilen kuadrivalan iIA

- ≥ 4 yaş için FDA onaylı
- Karşılaştırmalı çalışma yok...



'PharmaJet Stratis needle-free injection system' SD-IIA

- 18-64 yaşı için FDA onaylı (2014)
- İğne fobisi olanlarda.....
- Lokal reaksiyon daha sık....



Intradermal düşük doz IIIV4

- 18-64 y için FDA onaylı (2014)
- Standart doz antijenin 1/5'i...

TABLE 1. Influenza vaccines — United States, 2019–20 influenza season*

Trade name (Manufacturer)	Presentation	Age indication	HA (IIVs and RIV4) or virus count (LAIV4) for each vaccine virus (per dose)	Route	Mercury (from thimerosal) (µg/0.5mL)
IIV4—Standard Dose—Egg based†					
Afluria Quadrivalent (Seqirus)	0.25-mL PFS [§]	6 through 35 mos	7.5 µg/0.25 mL [§]	IM [¶]	—
	0.5-mL PFS [§]	≥3 yrs	15 µg/0.5 mL [§]		—
	5.0-mL MDV [§]	≥6 mos (needle/syringe)			24.5
		18 through 64 yrs (jet injector)			
Fluarix Quadrivalent (GlaxoSmithKline)	0.5-mL PFS	≥6 mos	15 µg/0.5 mL	IM [¶]	—
FluLaval Quadrivalent (GlaxoSmithKline)	0.5-mL PFS	≥6 mos	15 µg/0.5 mL	IM [¶]	—
	5.0-mL MDV	≥6 mos			<25
Fluzone Quadrivalent (Sanofi Pasteur)	0.25-mL PFS**	6 through 35 mos	7.5 µg/0.25 mL**	IM [¶]	—
	0.5-mL PFS**	≥6 mos	15 µg/0.5 mL**		—
	0.5-mL SDV**	≥6 mos			—
	5.0-mL MDV**	≥6 mos			25
IIV4—Standard Dose—Cell culture based (ccIIV4)					
Flucelvax Quadrivalent (Seqirus)	0.5-mL PFS	≥4 yrs	15 µg/0.5 mL	IM [¶]	—
	5.0-mL MDV	≥4 yrs			25
IIV3—High Dose—Egg based† (HD-IIV3)					
Fluzone High-Dose (Sanofi Pasteur)	0.5-mL PFS	≥65 yrs	60 µg/0.5 mL	IM [¶]	—
IIV3—Standard Dose—Egg based† with MF59 adjuvant (aIIV3)					
Fluad (Seqirus)	0.5-mL PFS	≥65 yrs	15 µg/0.5 mL	IM [¶]	—
RIV4—Recombinant HA					
Flublok Quadrivalent (Sanofi Pasteur)	0.5-mL PFS	≥18 yrs	45 µg/0.5 mL	IM [¶]	—
LAIV4—Egg based†					
FluMist Quadrivalent (AstraZeneca)	0.2-mL prefilled single-use intranasal sprayer	2 through 49 yrs	10 ^{6.5–7.5} fluorescent focus units/0.2 mL	NAS	—

Hangi formülasyon?

- Sağlıklı, gebe olmayan ≤ 49 yaş erişkinler:
 - **SD-IIV4 veya LAIV4**
- 50 - 64 yaş tüm erişkinler & ≤ 49 yaş olup LAIV için kontrendikasyonu olanlar (immunsupresyon...vs)
 - **SD-IIV4**
- ≥ 65 yaş erişkinler:
 - **HD IIV3, RIV4, SD-IIV4** kullanılabilmekte....
 - ACIP tercih bildirmemekle birlikte; HD IIV3 > RIV4 > SD-IIV4!!!

Neden kuadrivalan aşı?

Impact of Influenza B Lineage-Level Mismatch Between Trivalent Seasonal Influenza Vaccines and Circulating Viruses, 1999–2012

Background. Influenza B virus strains in trivalent influenza vaccines are frequently mismatched to the circulating B strains, but the population-level impact of such mismatches is unknown. We assessed the impact of vaccine mismatch on the epidemiology of influenza B during 12 recent seasonal outbreaks of influenza in Finland.

Methods. We analyzed all available nationwide data on virologically confirmed influenza infections in all age groups in Finland between 1 July 1999 and 30 June 2012, with the exclusion of the pandemic season of 2009–2010. We derived data on influenza infections and the circulation of different lineages of B viruses during each season from the Infectious Diseases Register and the National Influenza Center, National Institute for Health and Welfare, Finland.

Results. A total of 34 788 cases of influenza were recorded. Influenza A accounted for 74.0% and influenza B for 26.0% of all typed viruses. Throughout the 12 seasons, we estimated that 41.7% (3750 of 8993) of all influenza B infections were caused by viruses representing the other genetic lineage than the one in the vaccine. Altogether, opposite-lineage influenza B viruses accounted for 10.8% of all influenza infections in the population, the proportion being highest (16.8%) in children aged 10–14 years and lowest (2.6%) in persons aged ≥ 70 years.

Conclusions. The population-level impact of lineage-level mismatch between the vaccine and circulating strains of influenza B viruses is substantial, especially among children and adolescents. The results provide strong support for the inclusion of both influenza B lineages in seasonal influenza vaccines.

- 1999-2012 yılları arasında 12 influenza sezonunda meydana gelen tüm influenza B enfeksiyonlarının % 42'si trivalan aşı içeriğinde bulunmayan tip ile meydana gelmiş...

Neden kuadrivalan aşı tercih?

Table 1. Influenza A and B Infections Reported to the Infectious Diseases Register in Finland

Table 3. Patients With Infections Caused by Lineage-Level Mismatched Influenza B Viruses, Compared With Vaccine Strain					
Season	Total No. of Patients		Lineage-Level Mismatched B Viruses		Proportion of Patients With Mismatched B Viruses Among All Influenza Patients, % (95% CI)
	Any Influenza	Influenza B	Proportion (%)	No. of Patients	
1999					
2000					
2001					
2002					
2003					
2004					
2005					
2006					
2007					
2008					
2010					
2011					
All Seasons					
Season	Any Influenza	Influenza B	Proportion (%)	No. of Patients	Proportion of Patients With Mismatched B Viruses Among All Influenza Patients, % (95% CI)
1999–2000	1792	50	0	0	0.0 (.0–.2)
2000–2001	1608	331	0	0	0.0 (.0–.2)
2001–2002	1628	168	0	0	0.0 (.0–.2)
2002–2003	1228	910	10	91	7.4 (6.0–9.0)
2003–2004	2539	40	60	24	0.9 (.6–1.4)
2004–2005	2056	272	0	0	0.0 (.0–.2)
2005–2006	1867	639	95	607	32.5 (30.4–34.7)
2006–2007	2117	127	100	127	6.0 (5.0–7.1)
2007–2008	3669	1821	100	1821	49.6 (48.0–51.3)
2008–2009	4224	722	100	722	17.1 (16.0–18.3)
2010–2011	5811	3564	10	356	6.1 (5.5–6.8)
2011–2012	6249	349	0	0	0.0 (.0–.1)
All Seasons	34788	8993		3748	10.8 (10.4–11.1)

Etkinlik

- Aşılanan kişinin; yaşı & immün durumu
- Aşı suşları ile hastalık oluşturan suşların benzerliğine bağlıdır.

«Tahmin et & üret...»

Effectiveness of Inactivated Influenza Vaccines Varied Substantially with Antigenic Match from the 2004–2005 Season to the 2006–2007 Season

Background. We estimated the effectiveness of inactivated influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed, medically attended influenza during 3 seasons with variable antigenic match between vaccine and patient strains.

Methods. Patients were enrolled during or after a clinical encounter for acute respiratory illness. Influenza infection was confirmed by culture or reverse-transcriptase polymerase chain reaction. Case-control analyses were performed that used data from patients who were ill without influenza (hereafter, “test-negative control subjects”) and data from asymptomatic control subjects from the population (hereafter, “traditional control subjects”). Vaccine effectiveness (VE) was estimated as $[100 \times (1 - \text{adjusted odds ratio})]$. Influenza isolates were antigenically characterized.

Results. Influenza was detected in 167 (20%) of 818 patients in 2004–2005, in 51 (14%) of 356 in 2005–2006, and in 102 (11%) of 932 in 2006–2007. Analyses that used data from test-negative control subjects showed that VE was 10% (95% confidence interval [CI], –36% to 40%) in 2004–2005, 21% (95% CI, –52% to 59%) in 2005–2006, and 52% (95% CI, 22% to 70%) in 2006–2007. Using data from traditional control subjects, VE for those seasons was estimated to be 5% (95% CI, –52% to 40%), 11% (95% CI, –96% to 59%), and 37% (95% CI, –10% to 64%), respectively; confidence intervals included 0. The percentage of viruses that were antigenically matched to vaccine strains was 5% (3 of 62) in 2004–2005, 5% (2 of 42) in 2005–2006, and 91% (85 of 93) in 2006–2007.

Conclusions. Influenza VE varied substantially across 3 seasons and was highest when antigenic match was optimal. VE estimates that used data from test-negative control subjects were consistently higher than those that used data from traditional control subjects.

Effectiveness of Inactivated Influenza Vaccines Varied Substantially with Antigenic Match

- 2004-2005 sezonunda antijenik eşleşme sadece % 5; aşı etkinliği % 10
- 2006-2007 sezonunda antijenik eşleşme %91; aşı etkinliği % 52

Table 6. Antigenic characteristics of influenza viruses isolated from study patients.

Season, type or subtype	Vaccine component	Influenza virus isolated from study participants	Isolates, no. (%)
2004–2005			
H1N1	A/New Caledonia/20/99	None	0
H3N2	A/Wyoming/3/2003 (H3N2) [A/Fujian/411/2002–like ^a]	A/California/7/2004–like	59 (95)
B	B/Jiangsu/10/2003 [B/Shanghai/361/2002–like ^{a,b}]	B/Shanghai/361/2002–like	3 (5)
2005–2006			
H1N1	A/New Caledonia/20/99(H1N1)	A/New York/55/2004–like	2 (5)
H3N2	A/New York/55/2004(H3N2) [A/California/7/2004–like ^a]	A/Wisconsin/67/2005–like	14 (33)
B	B/Jiangsu/10/2003/361/2002 [B/Shanghai/361/2002–like ^{a,b}]	B/Victoria/2/87–like	26 (62)
2006–2007			
H1N1	A/New Caledonia/20/99(H1N1)	A/New Caledonia/20/99–like A/Solomon Islands/03/2006–like	68 (73) 3 (3)
H3N2	A/Wisconsin/67/2005(H3N2)	A/Wisconsin/67/2005–like	15 (16)
B	B/Ohio/01/2005 [B/Malaysia/2506/2004–like ^{a,c}]	B/Florida/07/2004–like B/Ohio/01/2005–like	5 (5) 2 (2)

NOTE. Bold type indicates variants that were antigenically different from the vaccine strains. A virus was considered antigenically different from the corresponding vaccine strain if there was a ≥ 4 -fold difference from the homologous hemagglutination inhibition titer of the vaccine strain.

Table 4. Crude and adjusted vaccine effectiveness (VE) estimates based on comparison of laboratory-confirmed influenza case subjects and test-negative control subjects.

Season	Immunized case subjects/total case subjects	Immunized control subjects/total control subjects	Crude VE using test-negative control subjects	Adjusted VE ^a (95% CI)
2004–2005	112/164 (68)	397/598 (66)	–9	10 (–36 to 40)
2005–2006	25/49 (51)	188/297 (63)	40	21 (–52 to 59)
2006–2007	33/100 (33)	435/771 (56)	62	52 (22 to 70)

Etkinlik

➤ Aşı Etkinliğini Belirleme Kriterleri:

- Anti-HA antikor titrelerini ölçmek
 - Koruyucu titre ?
- Hastalığa yakalanmama, komplikasyon oranlarının azalması gibi parametreler
 - Grip tanımı ?
 - Laboratuvar bulguları ile kanıtlanmış grip olgularının değerlendirilmesi

«Etkinlik çalışmaları heterojen»

Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic

1967-2011 arasındaki 31 çalışma değerlendirilmiş;

- Tüm popülasyonda % 67
- Sağlıklı erişkinlerde % 70
- Çocuklarda % 66
- HIV pozitiflerde % 76

			Vaccine efficacy (95% CI)	Reported antigenic match
Adults (18–64 years)				
Ohmit et al (2006) ²⁴	Healthy adults aged 18–46 years (2004–05)	728	75% (42 to 90)	Type A: drifted H3N2; type B: mixed lineage
Ohmit et al (2008) ²⁵	Healthy adults aged 18–48 years (2005–06)	1205	16% (–171 to 70)	Type A: drifted H3N2; type B: lineage mismatch (1 isolate)
Beran et al (2009) ²⁶	Healthy adults aged 18–64 years (2005–06)	6203	22% (–49 to 59)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: lineage mismatch
Beran et al (2009) ²⁷	Healthy adults aged 18–64 years (2006–07)	7652	62% (46 to 73)	Type A: similar H3N2; type B: lineage mismatch
Monto et al (2009) ²⁸	Healthy adults aged 18–49 years (2007–08)	1139	68% (46 to 81)	Type A: drifted H3N2; type B: lineage mismatch
Jackson et al (2010) ²⁹	Healthy adults aged 18–49 years (2005–06)	3514	50%† (14 to 71)	Type A: similar H3N2; type B: lineage mismatch
Jackson et al (2010) ²⁹	Healthy adults aged 18–49 years (2006–07)	4144	50%† (–3 to 75)	Type A: similar H3N2; type B: mixed lineage
Frey et al (2010) ²⁹	Healthy adults aged 18–49 years (2007–08)	7576	63% (one-sided 97.5% lower limit of 47%)	Type A: mixed strains; type B: lineage mismatch
Madhi et al (2011) ³⁰	Adults aged 18–55 years with HIV infection (2008–09)	506	76% (9 to 96)	Type A: drifted H1N1; type B: not reported
Children (6–24 months)				
Hoberman et al (2003) ³¹	Healthy children aged 6–24 months (1999–2000)	411	66% (34 to 82)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: not reported
Hoberman et al (2003) ³¹	Healthy children aged 6–24 months (2000–01)	375	–7% (–247 to 67)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: lineage match

No studies were available for adults aged 65 years or older or children aged 2–17 years. *One other study by Loeb and colleagues²³ met inclusion criteria and contained data for all age groups. †Our calculation.

Table 2: Randomised controlled trials of trivalent inactivated vaccine (TIV) meeting inclusion criteria*

Preliminary Estimates of 2018–19 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness against Medically Attended Influenza from three U.S. Networks



Summary

- Overall VE was ~30% against influenza illness and hospitalizations.
 - Vaccine likely prevented between ~40,000 to 90,000 hospitalizations based on previous seasons' estimates
- Vaccine reduced A(H1N1)pdm09- associated outpatient influenza illness by 44% and hospitalizations by 48%-60%
- No significant protection against H3N2 illnesses likely due to emergence of antigenically different A(H3N2) clade 3C.3a
 - WHO has updated the A(H3N2) component of 2019-2020 Northern Hemisphere influenza vaccines

by age group

Effectiveness

Adjusted*	
VE %	95% CI
25	(1 to 41)
1	(-58 to 38)
47	(22 to 63)
15	(-24 to 41)
-43	(-102 to -2)
60	(46 to 71)

50-64 yr	76/152	50	518/809	64	44	(20 to 60)
≥65 yr	179/227	79	816/1027	79	4	(-37 to 32)

By virus subtype

H3N2	183/234	78	1615/2336	69	-60	(-121 to -16)
H1N1pdm09	107/213	50	1615/2336	69	55	(40 to 66)

İmmunojenite ve süresi

- Koruyuculuk; 2-4 haftada tepe noktasına ulaşır
- Sonraki 6 ay boyunca yarısına düşer...
- Koruyuculuk süresi en az 4 ay
 - H3N2 ve H1N1 için >6 ay
 - Influenza B için daha erken
 - >65 yaş ise 6. ayda titre azalmakta...
- Kalan antikor 2-3 yıl kalır.
 - Uygun zamanda aşılananlarda tekrar aşılama önerilmemekte...
 - *Ancak her sene yeniden aşılanma mortalitede azalma ile ilişkili....*

Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989–90 epidemic

Ala'Eldin H Ahmed, Karl G Nicholson, Jonathan S Nguyen-Van-Tam

Summary

Influenza epidemics are associated with excess winter mortality. Risk factors for influenza complications and death include chronic illness and living in residential care. In the UK uptake of influenza vaccine among high-risk groups is only 10–40%, partly because of scepticism about vaccine efficacy. We have assessed the efficacy of influenza vaccine in reducing mortality from certified influenza by a case-control study of subjects aged 16 years or older who died between Nov 4, 1989, and Feb 23, 1990, in 36 district health authorities in England.

We reviewed general practitioners' records for 315 patients who died of influenza and 777 controls, matched for age, sex, and area of residence, who died a year after the epidemic. Information was collected on demography, the usual place of residence (institutional or non-institutional), and the existence of chronic illness. Conditional logistic regression analysis for matched case-control studies showed that influenza vaccination reduced mortality by 41% (95% CI 13–60) for all subjects. Further adjustments showed that among subjects who received the vaccine for the first time in 1989, vaccination reduced mortality by 9% (0–59); however, among those who had also been vaccinated previously, mortality was reduced by 75% (31–91). We detected no significant differences in the effect of vaccine between subjects who lived in institutions and in the community ($p=0.16$), or between subjects with high-risk medical conditions and those without ($p=0.76$).

Influenza vaccine is effective in reducing mortality from influenza, and efficacy seems to be greater after repeated annual vaccination than after first administration.

Lancet 1995; **346**: 591–95

Table 3: Risk factors for certified influenza death during 1989–90 influenza A epidemic

Odds ratio*	Odds ratio*	p†	% vaccine efficacy (95% CI)
Previous vaccination only (1985–88)	1.2	0.66	0 (0–47)
First-time vaccination in 1989	0.91	0.83	9 (0–59)
Vaccination in 1989 and previously (1985–88)	0.25	0.008	75 (31–91)

Annual Revaccination Against Influenza and Mortality Risk in Community-Dwelling Elderly Persons

Table 4. Annual Adjusted Hazard Ratios of Death, Stratified by Comorbidity and Age

	Death, No. of Cases	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	
		Crude	Adjusted*
Total population			
Any vaccination	2225	0.91 (0.84-0.99)	0.78 (0.72-0.85)
First vaccination	284	0.97 (0.85-1.12)	0.90 (0.78-1.03)
Revaccination	1941	0.90 (0.83-0.98)	0.76 (0.70-0.83)
Vaccination interruption	366	1.43 (1.26-1.62)	1.25 (1.10-1.42)
Vaccination restart	121	0.91 (0.75-1.11)	0.81 (0.67-0.99)
Population without comorbidity†			
First vaccination	47	0.86 (0.62-1.18)	0.84 (0.60-1.16)
Revaccination	217	0.66 (0.54-0.80)	0.66 (0.54-0.80)
Population with comorbidity			
First vaccination	237	0.91 (0.78-1.06)	0.88 (0.76-1.03)
Revaccination	1724	0.82 (0.75-0.90)	0.75 (0.68-0.83)
Age at baseline, y			
65-69			
First vaccination	56	1.20 (0.87-1.66)	1.11 (0.81-1.53)
Revaccination	300	1.25 (1.00-1.56)	0.98 (0.78-1.23)
70-79 y			
First vaccination	109	1.02 (0.81-1.28)	0.93 (0.75-1.17)
Revaccination	803	0.95 (0.83-1.10)	0.78 (0.68-0.91)
≥80 y			
First vaccination	119	0.87 (0.70-1.07)	0.81 (0.66-1.00)
Revaccination	838	0.78 (0.69-0.88)	0.69 (0.61-0.78)

Results The study population included 26071 individuals, of whom 3485 died during follow-up. Overall, a first vaccination was associated with a nonsignificant annual reduction of mortality risk of 10% (hazard ratio [HR], 0.90; 95% confidence interval [CI], 0.78-1.03) while revaccination was associated with a reduced mortality risk of 24% (HR, 0.76; 95% CI, 0.70-0.83). Compared with a first vaccination, revaccination was associated with a reduced annual mortality risk of 15% (HR, 0.85; 95% CI, 0.75-0.96). During the epidemic periods this reduction was 28% (HR, 0.72; 95% CI, 0.53-0.96). Similar estimates were obtained for persons with and without chronic comorbidity and those aged 70 years or older at baseline. Overall, influenza vaccination is estimated to prevent 1 death for every 302 vaccinees at a vaccination coverage that varied between 64% and 74%.

Conclusion Annual influenza vaccination is associated with a reduction in all-cause mortality risk in a population of community-dwelling elderly persons, particularly in older individuals.

JAMA. 2004;292:2089-2095

www.jama.com

Yan etkiler (<%5)

- Lokal yan etkiler
 - En sık
- Hafif ateş ve hafif sistemik semptomlar
 - Aşılamadan sonraki 8-24 saat içinde
- Yumurta proteinine alerji
 - Çok nadir
- Guillain-Barré sendromu (*enfeksiyon 10 kat daha riskli*)

- IIV;
 - Ateşli ve/veya ateşsiz minör ÜSYE'de yapılabilir.
 - Orta-ağır hastalıkta ertelenmeli...
- LAIV;
 - ÜSYE'de ertelenmeli (nazal konjesyon varlığında etkin virüs replikasyonu engellenebilmekte...)
 - LAIV sonrası 7 gün süre ile immunsuprese hastadan uzak dur!!!

Kemoproflaksi

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza^a

Kimlere?

- Rutinde öneri yok....
- İnfluenza komplikasyonları açısından yüksek riskli olan ≥ 3 ay çocuklar ve erişkinlerde;
 - Aşılama için kontrendikasyon varsa veya aşı temin edilememişse
 - Aşının düşük etkinlikte olması bekleniyorsa (ciddi immunsupresyon vb)
 - İnfluenza aktivitesi başladıktan sonra henüz aşılanmamış yüksek riskli bireylerde aşı ile birlikte....
- İnfluenza semptomları açısından hastaların eğitimi ve erken antiviral tedavi düşünülebilir....

Kimlere?

Groups at high risk for serious influenza complications

Children <5 years, but especially <2 years*

Adults ≥65 years of age

Women who are pregnant or up to two weeks postpartum

Residents of nursing homes and long-term care facilities

Native Americans, including Alaska Natives

People with medical conditions including:

- Asthma
- Neurologic and neurodevelopmental conditions (including disorders of the brain, spinal cord, and peripheral nerve and muscle such as cerebral palsy, epilepsy, stroke, intellectual disability [mental retardation], moderate to severe developmental delay, muscular dystrophy, and spinal cord injury)
- Chronic lung disease (eg, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis)
- Heart disease (eg, congenital heart disease, congestive heart failure, coronary artery disease)
- Blood disorders (eg, sickle cell disease)
- Endocrine disorders (eg, diabetes mellitus)
- Kidney disorders
- Liver disorders
- Metabolic disorders (eg, inherited metabolic disorders and mitochondrial disorders)
- Weakened immune system due to disease (eg, HIV, AIDS, cancer) or medication (eg, chemotherapy or radiation therapy, chronic glucocorticoids)
- Children <19 years of age who are receiving long-term aspirin therapy
- People with extreme obesity (body mass index [BMI] ≥40)

Hangi antiviral?

Recommended dosing of antiviral medications for the prophylaxis and/or treatment of seasonal influenza in adults

Antiviral agent	Dose
Oseltamivir	
Treatment, influenza A and B	75 mg orally twice daily for five days* [¶]
Chemoprophylaxis, influenza A and B	75 mg orally once daily* ^Δ
Zanamivir ^{◇ §}	
Treatment, influenza A and B	10 mg (two 5 mg inhalations) twice daily for five days
Chemoprophylaxis, influenza A and B	10 mg (two 5 mg inhalations) once daily ^Δ
Peramivir	
Treatment, influenza A and B	600 mg intravenously as a single dose*
Baloxavir [¥]	
Treatment, influenza A and B	40 kg to <80 kg: 40 mg orally as a single dose ≥80 kg: 80 mg orally as a single dose

Ne kadar süre?

- Optimal süre endikasyona göre değişmekte.....

Temas öncesi profilaksi

- İnfluenza komplikasyonları için yüksek riskli kişilerde, aşının temin edilemediği, kontrendike olduğu veya etkinliğinin düşük olması beklenen durumlarda kemoprofilaksiye *tüm influenza sezonu boyunca.....*
- İnfluenza sezonunda geç aşılanmış yüksek riskli erişkinlere *aşılama sonrası yeterli antikor yanıtı gelişene dek erişkinde ilk 2 hafta*, daha önce aşılanmamış 9 yaş altı 2 doz aşı gerektiren çocuklarda ikinci aşıdan 2 hafta sonrasına dek toplam 6 haftalık süre boyunca.....

Temas sonrası profilaksi

- < 48 saat içerisinde başlanmalı...
- Kemoprofilaksinin etkili olabilmesi için antiviral ilacın potansiyel temas süresi boyunca her gün, en son temastan 7 gün sonrasına dek devam edilmesi gerekir....
- Kemoprofilaksi altındaki bir kişide influenza benzeri hastalık geliştiği takdirde, nöraminidaz inhibitörlerine dirençli virus olasılığı göz önünde bulundurulmalı, influenza enfeksiyonu laboratuvar olarak doğrulanmalı...

Salgın durumunda kemoprofilaksi

- İnfluenza salgını saptanan kronik bakımevleri ve huzurevlerinde aşılama durumundan bağımsız olarak tüm kalanlara kemoprofilaksi.....
- Aşının kontrendike olduğu veya temin edilemediği aşısız personele veya aşı etkinliğinin düşük olması beklenen durumlarda (aşılama durumundan bağımsız olarak) salgın görülen merkezdeki tüm sağlık personeline kemoprofilaksi.....
- Salgın durumunda kemoprofilaksiye minimum 14 gün süreyle, yeni olgular görülmeye devam ediyorsa son olgunun saptanmasından 7 gün sonrasına dek (hangisi daha uzunsa) devam edilmelidir

IT'S NOT TOO LATE



GET A FLU VACCINE TO

#FIGHT FLU

