



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Szczepienia przeciwko grypie sezonowej jako
profilaktyka zachorowań w populacji osób starszych
w ramach programów polityki zdrowotnej**

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Streszczenie

Wydanie i opublikowanie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji rekomendacji spowoduje uproszczenie procedury tworzenia programów polityki zdrowotnej (dalej „PPZ”) z zakresu profilaktyki grypy w populacji osób starszych. Stworzenie PPZ odzwierciedlającego zapisy rekomendacji przez podmiot do tego umocowany (np. jednostki samorządu terytorialnego) będzie skutkowało brakiem obowiązku uzyskania opinii Agencji w zakresie takiego PPZ. Agencja wydała z zakresu szczepień przeciwko grypie 266 opinii dotyczących programów zdrowotnych (dalej „PZ”) i PPZ, w tym 247 opinii pozytywnych lub warunkowo pozytywnych oraz 19 opinii negatywnych. 52% PZ/PPZ skierowana była do osób powyżej 65 r.ż., 29% PZ/PPZ obejmowało osoby od 60 r.ż., 6% - od 55 r.ż. i 8% - od 50 r.ż.; 2% PZ/PPZ skierowanych było do osób powyżej 70 r.ż., 6% do dzieci do 18 r.ż. (obejmowało to także PZ/PPZ, w których populacją były osoby 65+), 2% - do pracowników podmiotów wykonujących działalność leczniczą. Działając zgodnie z art. 48 aa. ust. 1 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Agencja z inicjatywy własnej przygotowała niniejszy raport.

Grypa jest chorobą, której nadal nie udaje się w pełni zapobiegać. Wśród dostępnych metod profilaktyki znajdują się coroczne szczepienia szczepionką przygotowaną na dany sezon grypy, podawanie leków przeciwwirusowych i zachowania zapobiegające rozprzestrzenianiu się wirusa, takie jak mycie rąk czy izolowanie chorych. Niniejszy dokument skupia się na pierwszej z wymienionych metod i na podstawie zebranych dowodów naukowych, rekomendacji oraz opinii ekspertów przedstawia bieżący stan wiedzy w kontekście praktycznego wykorzystania szczepień ochronnych przeciwko sezonowej grypie w programach polityki zdrowotnej skierowanych do osób starszych.

Zebrane dowody naukowe wskazują na istotną rolę szczepienia przeciwko sezonowej grypie jako ważnej komponenty w strategii walki z epidemią. W sytuacji podwyższonej liczby zachorowań na danym obszarze osoby zaszczepione mają statystycznie istotne mniejsze prawdopodobieństwo zachorowania na grypę. Jednocześnie z punktu widzenia pojedynczej osoby dane liczbowe przedstawione w dowodach mogą nie stanowić wystarczającej zachęty do samodzielnego podjęcia inicjatywy nakierowanej na zaszczepienie się. Z tego powodu dla osiągnięcia celu wskazane jest zaplanowanie działań w ramach tworzonych programów polityki zdrowotnej, które będą zachęcały i przypominały o konieczności corocznego szczepienia się preparatem zawierającym szczepki zgodne z tymi powodującymi zwiększoną liczbę zachorowań w danym sezonie grypy. Niezbędne jest umożliwienie w ramach realizacji programu zaszczepienia się bez ponoszenia opłat. Wymienione działania stanowią część warunków zidentyfikowanych na podstawie wniosków z dowodów skuteczności i bezpieczeństwa (Rozdział 6.2.), które muszą być spełnione dla uzyskania pozytywnego efektu szczepienia przy walce z epidemią. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że w świetle dowodów naukowych szczepienie przeciwko sezonowej grypie powinno przede wszystkim stanowić jedną z metod ograniczenia negatywnych skutków na wypadek wybuchu epidemii.

Dowody naukowe wykazują, że szczepionka przeciwko sezonowej grypie jest bezpieczna. Opisywanymi w badaniach działaniami niepożądanymi są miejscowy ból lub obrzęk zlokalizowane w miejscu wkłucia, zaś poważnych i ciężkich działań niepożądanych szczepionki nie odnotowano.

Krajowe i międzynarodowe rekomendacje oparte są na dowodach naukowych oraz sumie wieloletniego doświadczenia praktyki klinicznej opracowujących je ekspertów. Podstawowym celem rekomendacji jest dbanie o dobro pacjenta. W związku z wysokim poziomem bezpieczeństwa szczepienia przeciwko sezonowej grypie i statystycznie udowodnioną efektywnością praktyczną, coroczne szczepienie zaktualizowaną szczepionką jest rekomendowane dla każdej osoby powyżej szóstego miesiąca życia, u której nie występują przeciwwskazania do podania preparatu. Osoby starsze zostały zaklasyfikowane do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań i hospitalizacji z powodu grypy, przez co osiągnięcie wysokiego poziomu wyszczepienia powinno być celem szczególnie ważnym.

Szczepieniom przeciwko sezonowej grypie powinny towarzyszyć działania edukacyjne skierowane do osób stanowiących grupę docelową programu, personelu medycznego oraz innych osób zawodowo wchodzących w częste interakcje z osobami z grupy docelowej (np. pracownicy opieki społecznej). Celem działań jest uzyskanie praktycznego zrozumienia zagadnień dotyczących grypy, takich jak: drogi zakażenia, zasady higieny w czasie epidemii, różnicowanie objawów grypy z dolegliwościami grypopodobnymi oraz bezpieczeństwo stosowania i zakres działania szczepionki.

Opierając się na dowodach naukowych, a także na własnym doświadczeniu, eksperci wnoszą istotny wkład do prezentowanego opracowania wskazując na praktyczne rozwiązania, które powinny towarzyszyć realizacji PPZ. Eksperti w swoich opiniach jednogłośnie popierają coroczne szczepienie przeciwko grypie. Potwierdzają korzyści z wprowadzenia pełnej nieodpłatności szczepień w postaci zniesienia bariery finansowej. W opinii ekspertów programy powinny być wieloletnie, aby w każdym roku dbać o zdrowie osób starszych. Szczepienia

powinny być wykonywane nie tylko w poradniach POZ, ale przy zachowaniu odpowiedniego zabezpieczenia medycznego także np. w ramach Uniwersytetów Trzeciego Wieku.

Podsumowując, niniejszy raport wskazuje, że profilaktyka w postaci corocznego szczepienia osób starszych jest istotną częścią strategii ograniczania negatywnych skutków na wypadek wybuchu epidemii grypy.

Niniejsze opracowanie stanowi wyjściową wersję Raportu.

Zastosowane skróty:

| | |
|-----------------|--|
| ACIP | <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> |
| ACSt | <i>Advisory Committee Statement</i> |
| AGDoH | <i>Australian Government Department of Health</i> |
| Agencja | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AOS | ambulatoryjna opieka specjalistyczna |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ARDS | zespół ostrej niewydolności oddechowej, <i>acute respiratory distress syndrome</i> |
| ATAGI | <i>The Australian Technical Advisory Group on Immunisation</i> |
| BMI | wskaźnik masy ciała, <i>body mass index</i> |
| CCT | <i>controlled clinical trials</i> , badanie z grupą kontrolną bez randomizacji |
| CDC | <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności, <i>confidence interval</i> |
| ECDC | <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> |
| EEA | Europejski Obszar Gospodarczy, <i>European Economic Area</i> |
| ESWI | <i>European Scientific Working group on Influenza</i> |
| GMT | średnia geometryczna mian, <i>geometric mean titer</i> |
| ILI | objawy grypopodobne, <i>influenza-like illness</i> |
| JST | jednostka samorządu terytorialnego |
| KLRwP | Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce |
| m.ż. | miesiąc życia |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NACI | <i>National Advisory Committee on Immunization</i> |
| NICE | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NITAG | <i>The National Immunisation Technical Advisory Group</i> |
| NIZP-PZH | Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny |
| NNV | liczba osób, którą należy zaszczepić, aby uniknąć jednego zachorowania, <i>number needed to vaccinate</i> |
| NOP | niepożądany odczyn poszczepienny |
| OECD | Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju, <i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i> |
| OR | iloraz szans, <i>odds ratio</i> |
| PCR | reakcja łańcuchowa polimerazy, <i>polymerase chain reaction</i> |
| PK | pytanie kliniczne |
| POZ | podstawowa opieka zdrowotna |
| PPZ | program polityki zdrowotnej |
| PZ | program zdrowotny |
| r.ż. | rok życia |
| RACGP | <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> |
| RCT | randomizowane badanie z grupą kontrolną, <i>randomized controlled trials</i> |
| RR | ryzyko względne, <i>relative-risk</i> |
| RT-PCR | PCR z odwrotną transkryptazą, <i>reverse transcriptase PCR</i> |
| UE | Unia Europejska |
| Ustawa | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.) |
| WHA | Światowe Zgromadzenie Zdrowia, <i>World Health Assembly</i> |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia, <i>World Health Organization</i> |
| ZOL | zakład opiekuńczo-leczniczy |

Spis treści

| | |
|--|----|
| 1. Problem decyzyjny | 7 |
| 2. Problem zdrowotny | 9 |
| 2.1. Opis jednostki chorobowej | 9 |
| 2.2. Wskaźniki epidemiologiczne | 12 |
| 2.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli | 18 |
| 3. Aktualne postępowanie w ocenianym zagadnieniu – wskazanie dostępnych technologii medycznych i stan ich finansowania | 19 |
| 3.1. Wskazanie opcjonalnych technologii medycznych (zgodnie z art. 48aa ust. 7 pkt. 4) | 27 |
| 4. Rekomendacje kliniczne i finansowe – opis odnalezionych rekomendacji w ocenianym wskazaniu | 29 |
| 5. Opinie ekspertów klinicznych | 45 |
| 6. Analiza kliniczna | 52 |
| 6.1. Metodologia wyszukiwania dowodów naukowych | 52 |
| 6.2. Wnioski z dowodów skuteczności i bezpieczeństwa | 54 |
| 6.3. Ograniczenia analizy klinicznej | 79 |
| 7. Warunki realizacji programów polityki zdrowotnej dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego | 80 |
| 8. Monitorowanie oraz ewaluacja programów polityki zdrowotnej w danym problemie zdrowotnym | 83 |
| 9. Podsumowanie | 87 |
| 9.1. Kluczowe wnioski wynikające z zebranych danych w odniesieniu do pytań klinicznych | 87 |
| 10. Piśmiennictwo | 90 |
| 11. Załączniki | 92 |

1. Problem decyzyjny

<Opisać historię zlecenia, ew. korespondencję ze zleciennodawcą lub opisać szczegółowo wynik weryfikacji założeń zgromadzonych projektów programów polityki zdrowotnej >

Zgodnie z art. 48aa. 1. Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, z własnej inicjatywy lub z inicjatywy Ministra właściwego do spraw zdrowia, dokonuje okresowej weryfikacji założeń zgromadzonych projektów PPZ i na podstawie wskazanej weryfikacji przygotowuje raport w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach PPZ oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego. Zgodnie z art. 48aa ust. 6 Minister właściwy do spraw zdrowia może zlecić Prezesowi Agencji opracowanie i wydanie rekomendacji, o której mowa w ust. 5, dotyczącej danej choroby lub danego problemu zdrowotnego.

Pismem OT.031.2.2018.MiS z 8.11.2018 przedstawiony został wynik ilościowej weryfikacji założeń zgromadzonych PPZ oraz proponowany harmonogram prac nad opracowaniem rekomendacji na podstawie art. 48aa ust. 1 ustawy. Przekazany harmonogram prac został zaakceptowany przez Prezesa Agencji. Z kolei 09.11.2018 do Agencji wpłynęło zlecenie FZR.9081.60.2018.JI dotyczące przygotowania rekomendacji o których mowa w art. 48aa ust. 5 ustawy w zakresach zgodnych z realizowanymi przez Ministerstwo Zdrowia 9, posiadającymi pozytywne opinie Agencji, programami współfinansowanymi przez Unię Europejską w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój. Biorąc pod uwagę dostępne zasoby kadrowe DPPZ oraz złożoność zlecenia przedmiotowego zlecenia pismem OT.031.2.2018.MiS.2 z dnia 17.12.2018 przekazano propozycję harmonogramu prac, który uwzględniał propozycję zawartą w piśmie OT.031.2.2018.MiS oraz zlecenie FZR.9081.60.2018.JI. Przedmiotowy harmonogram nie został zaakceptowany, zatem pismem OT.031.2.2018.MiS.3 z dnia 10.01.2019 r. przedstawiono nową propozycję, która została 11.01.2019 zaakceptowana przez Prezesa Agencji. Następnie pismem OT.031.2.2018.SC.4 z dnia 14.01.2019 r. zwrócono się do MZ z prośbą o akceptację harmonogramu prac na lata 2019-2020 nad zleceniem FZR.9081.60.2018.JI z uwzględnieniem propozycji Agencji. Pismem FZR.9081.60.2018.MM (IK:1462205) z dnia 25.01.2019 uzyskano ostatecznie akceptację dla rekomendacji dot. profilaktyki zakażeń wirusem grypy.

Następnie dokonana została okresowa weryfikacja zgromadzonych projektów programów polityki zdrowotnej i na podstawie tej weryfikacji Agencja dokonała wyboru tematu dla przedmiotowego Raportu [Za1 1].

Agencja do dnia 18.03.2019 roku, zgodnie z trybem określonym w Ustawie o świadczeniach, wydała 266 opinii dotyczących PZ (program zdrowotny)/PPZ z zakresu szczepień p/grypie. Do przedmiotowych projektów wydano 247 opinii pozytywnych lub warunkowo pozytywnych oraz 19 opinii negatywnych.

Spośród 266 projektów PPZ losowo wybrano 20% (52 PPZ) a następnie poddano je analizie wraz z wydanymi do nimi opiniami Prezesa. Sposób losowego wyboru PPZ był następujący: dla każdego spośród 266 identyfikatorów PPZ przypisano wygenerowaną za pomocą funkcji =LOS.ZAKR(0;1000) w programie Microsoft Excel 2016 losową liczbę z zakresu 0-1000. Następnie uszeregowano identyfikatory w kolejności od najmniejszej do największej wartości wylosowanej liczby. Wybrano pierwsze 52 wyników.

Analizując projekty PPZ z zakresu szczepień p/grypie (na podstawie losowo wybranych 52 PPZ) wśród głównych interwencji wyróżnić można:

- szczepienia przeciwko grypie i
- działania edukacyjne lub informacyjno-edukacyjne.

Szczepienie p/grypie jako jedyna interwencja w programie było w 33% analizowanych projektach PZ/PPZ. Szczepienie wraz z działaniami informacyjno-edukacyjnymi było w 67% analizowanych projektach PZ/PPZ.

Analizując wiek populacji docelowych wskazywanych w analizowanych projektach PPZ, należy zauważyć że większość PZ/PPZ skierowana była do osób powyżej 65 r.ż. (52% analizowanych PZ/PPZ), dodatkowo 29% PZ/PPZ obejmowało osoby od 60 r.ż., 6% - od 55 r.ż. i 8% - od 50 r.ż.; 2% PZ/PPZ skierowanych było do osób powyżej 70 r.ż., 6% do dzieci do 18 r.ż. (obejmowało to także PZ/PPZ, w których populacją były osoby 65+), 2% - do pracowników podmiotów wykonujących działalność leczniczą.

Analizując czas trwania analizowanych projektów PZ/PPZ, należy zauważyć że 36,5% stanowiły programy 1-roczone, 36,5% - programy 2 lub 3-letnie oraz 27% - programy trwające 4 lata i więcej (najdłuższy okres realizacji wynosił 7 lat).

W przypadku opinii negatywnych, główne przesłanki dla przyjęcia ww. stanowiska opierały się na:

- braku jasnej struktury organizacyjnej programu i sposobu jego wdrożenia;
- wątpliwym kryterium kolejności zgłoszeń jako metody włączania do programu;
- wskazywaniu braków w monitorowaniu, ewaluacji i budżecie programu.

W przypadku opinii pozytywnych warunkowo, główne uwagi dotyczyły:

- konieczności doprecyzowania sposobu monitorowania i ewaluacji;
- doprecyzowania populacji w zakresie liczebności;
- zwiększenia odsetka zaszczepionej populacji celem osiągnięcia efektu populacyjnego (wskazywano na zaszczepienie min. 75% populacji docelowej);
- przy ograniczonych zasobach w pierwszej kolejności objęcie grupy o największym ryzyku zachorowań i powikłań pogrypowych (wiek >65), chorych przewlekle lub o niższym statusie społeczno-materialnym;
- uwzględnienia działań edukacyjnych;
- uszczegółowienia, dopracowania zakresu planowanej edukacji;
- uwzględnienia informowania o niepożądanych odczynach poszczepiennych i postępowania w przypadku ich wystąpienia;
- prowadzenia szczepień od września do połowy listopada;
- prowadzenia wieloletnich programów aniżeli jednorocznych.

2. Problem zdrowotny

<Opis problemu zdrowotnego, którego dotyczy Raport, w tym znaczenie dla sytuacji zdrowotnej społeczeństwa, czynniki ryzyka, etiologia, objawy, najważniejsze informacje na temat leczenia i diagnostyki>

2.1. Opis jednostki chorobowej

Definicja

Grypa (ICD-10: J10 – Grypa wywołana przez inny zidentyfikowany wirus grypy, J11 – Grypa, wirus niezidentyfikowany)¹.

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez zakażenie układu oddechowego wirusem grypy. Można podzielić ją na:

- grypę sezonową, czyli zachorowania występujące corocznie w okresie epidemicznym (na półkuli północnej, w tym w Polsce, w okresie od października do kwietnia);
- grypę pandemiczną, czyli rodzaj grypy występujący co kilkanaście/kilkadziesiąt lat w postaci światowych epidemii wywołanych przez nowe, nieznane do tej pory u ludzi podtypy lub warianty wirusa².

Etiologia i patogeneza

Czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za wystąpienie zachorowania na grypę jest wirus grypy, należący do RNA wirusów i zaklasyfikowany do rodziny *Orthomyxoviridae*. Spośród wirusów wywołujących zakażenia u ludzi wyróżnia się trzy typy: A (który dzieli się na podtypy na podstawie swoistości antygenowej 2 białek powierzchniowych – hemaglutyniny [H] i neuraminidazy [N], B i C, jednak epidemiczne zachorowania wywołują tylko typy A i B³.

Tabela 1. Zestawienie różnic między trzema wirusami grypy wywołującymi zakażenia u ludzi (na podstawie KLRwP 2016)

| | A | B | C |
|--------------------------------|--------------------------|--------------|--------------|
| Ciężkość przebiegu klinicznego | +++ | ++ | + |
| Rezerwuar zwierzęcy | Tak | Nie | Nie |
| Rozprzestrzenianie w populacji | Pandemiczne, epidemiczne | Epidemiczne | Sporadyczne |
| Zmienność antygenowa | Przesunięcie, skok | Przesunięcie | Przesunięcie |

Grypę sezonową najczęściej wywołują wirusy typu A (podtypy H1N1 i H3N2, a w niektórych sezonach H2N2), w mniejszym stopniu wirusy grypy B (średnio ok. 20% zachorowań). Wirusy grypy A charakteryzuje duża zmienność antygenowa, która powoduje ryzyko zachorowania każdego roku i konieczność corocznej aktualizacji składu szczepionek⁴. W odniesieniu do zjawiska zmienności antygenowej wirusa grypy należy wskazać na:

- przesunięcie antygenowe (tzw. dryf antygenowy, *antigenic drift*) – dotyczy wszystkich wirusów grypy; zjawisko to polega na punktowych mutacjach spontanicznych, zachodzących w materiale genetycznym wirusa podczas replikacji i powodujących zmiany antygenowe wirusowych glikoprotein – hemaglutyniny i neuraminidazy, co prowadzi do powstawania nowych wariantów antygenowych wirusa. W konsekwencji jest to przyczyną trudności w walce z wirusem grypy, ponieważ corocznie konieczna jest zmiana składu szczepionki przeciwgrypowej;
- skok antygenowy (tzw. reasortacja, *antigenic shift*) – dotyczy wirusów grypy typu A; polega na zmianie jednej bądź kilku części wirusowego RNA, które ma miejsce w trakcie zakażenia jednej komórki

¹ World Health Organization. (2009). Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10, X Rewizja, Tom I. Pozyskano z: https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf, dostęp z 18.03.2019.

² Szczekliki, A. (2018). Interna Szczekliki 2018. Medycyna Praktyczna.

³ Makowiec-Dyrda, M., & Tomasik, T. (2016). Profilaktyka i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce.

⁴ Szczekliki, A. (2018). Interna Szczekliki 2018. Medycyna Praktyczna.

dwoma różnymi wirusami grypy w tym samym czasie. Ze względu na krążenie wirusa grypy A pomiędzy człowiekiem i różnymi gatunkami zwierząt zjawisku temu sprzyjają bliskie kontakty ze zwierzętami. Zmiany wynikające ze skoku antygenowego wirusa występują co kilkadziesiąt lat⁵.

Zakażenie wirusem grypy jest przenoszony najczęściej drogą kropelkową, rzadziej poprzez kontakt ze skażonymi przedmiotami lub rękami. Źródłem zakażenia jest chory lub zakażony człowiek, natomiast w przypadku ptasiej grypy źródłem zakażenia jest chory ptak⁶.

Czynniki ryzyka zakażenia:

- dłuższe przebywanie w bliskiej odległości (do 1,5–2,0 m) od chorego na grypę bez zabezpieczenia (maseczka na twarz), każdy kontakt twarzą w twarz bez maseczki,
- kontakt bezpośredni z chorym lub zakażonym albo ze skażonymi przedmiotami,
- niedostateczna higiena rąk,
- dotykaniem skażonymi rękoma okolicy ust, nosa, oczu,
- przebywanie w dużych skupiskach ludzi w sezonie zachorowań na grypę⁷.

Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania zakażenia wirusem grypy jest dodatni wynik badania wirusologicznego. Rozpoznanie zakażenia wirusem grypy należy rozważyć w sezonie epidemicznym u każdego chorego z gorączką i z objawami ze strony układu oddechowego (ból gardła, nieżyt nosa i/lub kaszel). Na podstawie obrazu klinicznego można rozpoznać jedynie tzw. chorobę grypopodobną (wiele drobnoustrojów wywołuje podobne objawy).

Klasyfikacja ciężkości choroby:

- przypadek ciężki lub powikłania grypy (wskazanie do hospitalizacji) – oprócz typowych objawów także ≥ 1 z następujących stanów:
 - choroba dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc),
 - objawy ze strony układu nerwowego – drgawki (w tym gorączkowe), zaburzenia świadomości i encefalopatia, zapalenie mózgu, ogniskowe ubytki neurologiczne, zespół Guillaina i Barrégo, ostre poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego,
 - wtórne powikłania, w tym zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność nerek, niewydolność wielonarządowa, sepsa i wstrząs septyczny, rozpad mięśni szkieletowych
 - zaostrzenie przewlekłej choroby podstawowej, w tym: astmy, POChP, choroby wieńcowej, przewlekłej niewydolności serca, wątroby lub nerek, cukrzycy,
 - inne niż ww. ciężkie stany wymagające hospitalizacji,
 - którykolwiek z objawów postępującej choroby.
- choroba postępująca (nasilająca się) – pojawienie się objawów alarmowych u pacjentów, którzy wcześniej zgłosili się do lekarza z powodu niepowikłanej grypy. Do pogorszenia stanu chorego może dochodzić bardzo szybko (np. w ciągu 24 h). Wystąpienie objawów alarmowych jest wskazaniem do natychmiastowej weryfikacji sposobu leczenia chorego, a w większości przypadków także do hospitalizacji.

Objawy alarmowe:

- objawy podmiotowe, przedmiotowe i laboratoryjne niewydolności krążeniowo-oddechowej – duszność, sinica, krwioplucie, ból w klatce piersiowej, hipotensja, zmniejszenie wysycenia hemoglobiny tlenem,

⁵ Makowiec-Dyrda, M., & Tomasiak, T. (2016). Profilaktyka i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce.

⁶ Szczekliak, A. (2018). Interna Szczekliaka 2018. Medycyna Praktyczna.

⁷ Szczekliak, A. (2018). Interna Szczekliaka 2018. Medycyna Praktyczna.

- objawy wskazujące na powikłania ze strony OUN – zaburzenia świadomości, utrata przytomności, patologiczna senność, nawracające lub utrzymujące się napady drgawek, znaczne osłabienie, porażenie lub niedowład,
- objawy ciężkiego odwodnienia – zawroty głowy lub omdlenie podczas próby wstania, patologiczna senność lub zmniejszona diureza
- laboratoryjne i/lub kliniczne objawy utrzymującego się zakażenia wirusowego lub wtórnego inwazyjnego zakażenia bakteryjnego
- utrzymywanie się lub nawrót wysokiej gorączki lub innych objawów po upływie 3 dni⁸.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny

Nagłe wystąpienie objawów:

- ogólnych – gorączka, dreszcze, znaczne osłabienie, ból mięśni, ból głowy (najczęściej okolicy czołowej i zagałkowy), uczucie rozbicia i złe ogólne samopoczucie,
- ze strony układu oddechowego – ból gardła, objawy nieżytu nosa (zwykle niezbyt nasilone), suchy i męczący kaszel,
- innych (rzadziej) – objawy zapalenia krtani lub ucha środkowego, nudności, wymioty, łagodna biegunka.

U osób starszych głównymi objawami mogą być znaczne osłabienie lub zaburzenia świadomości. Choroba zwykle ustępuje samoistnie po 3-7 dniach, ale kaszel i uczucie rozbicia mogą się utrzymywać ≥ 2 tyg. Do 50% zakażeń przebiega bezobjawowo⁹.

Powikłania

- pierwotne grypowe – nie obserwuje się ustępowania objawów grypy; najczęstsza wirusowa przyczyna zapalenia płuc o ciężkim przebiegu w sezonie epidemicznym grypy, może przebiegać jako zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS);
- wtórne bakteryjne wywołane przez *S. pneumoniae*, *S. aureus* lub *H. influenzae* – w okresie ustępowania objawów grypy lub w fazie rekonwalescencji (ponowna gorączka i nasilenie duszności, kaszlu, osłabienia);
- angina paciorkowcowa;
- zaostrzenie współistniejącej choroby przewlekłej;
- rzadko: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, encefalopatia, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zespół Guillaina i Barrégo, zapalenie mięśni (w skrajnych przypadkach z mioglobinurią i niewydolnością nerek), zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, sepsa i niewydolność wielonarządowa;
- bardzo rzadko (zwykle u dzieci): zespół Reye'a związany z przyjmowaniem preparatów kwasu acetylosalicylowego.

Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu i powikłań (w tym hospitalizacji i zgonu):

- wiek ≥ 65 lat lub < 5 lat (zwłaszcza do 24. m.ż.),
- ciąża (zwłaszcza II i III trymestr) i pierwsze 2 tyg. połogu,
- otyłość znacznego stopnia (BMI ≥ 40)
- niektóre przewlekłe choroby (bez względu na wiek): płuc (np. POChP, astma), serca (np. choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca), nerek, wątroby, metaboliczne (w tym cukrzyca), krwi (w tym hemoglobinopatie), niedobory odporności (pierwotne, zakażenie HIV, leczenie immunosupresyjne), choroby neurologiczne upośledzające czynność układu oddechowego lub

⁸ Szczekliki, A. (2018). Interna Szczekliki 2018. Medycyna Praktyczna.

⁹ Szczekliki, A. (2018). Interna Szczekliki 2018. Medycyna Praktyczna.

usuwanie wydzieliny z dróg oddechowych (np. zaburzenia czynności poznawczych, pourazowe uszkodzenia rdzenia kręgowego, choroby przebiegające z drgawkami, nerwowo-mięśniowe)¹⁰.

Profilaktyka

Metody swoiste:

- szczepienia ochronne – podstawowa metoda profilaktyki,
- profilaktyka farmakologiczna: oseltamiwir lub zanamiwir.

Metody nieswoiste:

- izolacja chorych,
- środki ochrony osobistej (m.in. higiena rąk, noszenie maseczek na twarz w sytuacji bliskiego kontaktu z chorym oraz przez chorego),
- obowiązek zgłaszania przypadków grypy (potwierdzonych w badaniu wirusologicznym) do Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej¹¹.

2.2. Wskaźniki epidemiologiczne

<Wskaźniki zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określone na podstawie aktualnej wiedzy medycznej, zalecane – w odniesieniu do obszaru, którego problem dotyczy; opracować na podstawie danych odnalezionych, zaznaczając, z jakiego źródła pochodzą>

SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA NA ŚWIECIE I W EUROPIE

Zgodnie z szacunkami *World Health Organization* (WHO) (na podstawie *Iuliano 2017*¹²), co roku na świecie na ciężką postać grypy sezonowej zapada od 3 do 5 mln osób, a od 290 tys. do 650 tys. osób umiera z powodu chorób układu oddechowego związanych z grypą. W krajach rozwiniętych większość zgonów związanych z grypą występuje w populacji osób powyżej 65 r.ż.¹³.

Poniżej przedstawiono dane Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (*Organisation for Economic Cooperation and Development*, OECD) w zakresie poziomu wyszczepialności przeciwko grypie w populacji osób powyżej 65 r.ż. w krajach członkowskich. Należy jednak wskazać, że raportowane dane w zależności od kraju pochodzą z różnych okresów (od 2014 do 2017 r.). Największą wyszczepialność w populacji 65+ odnotowano w Korei Południowej (84,4% w 2016 r.), Meksyku (82,3% w 2014 r.), Wielkiej Brytanii (70,5% w 2016 r.) oraz w USA (69,1% w 2015 r.), najniższą zaś w Estonii (2,8% w 2016 r.), na Łotwie (4,3% w 2016 r.), w Turcji (7% w 2016 r.) oraz w Polsce (9,7% w 2014 r.) (Rycina 1)¹⁴.

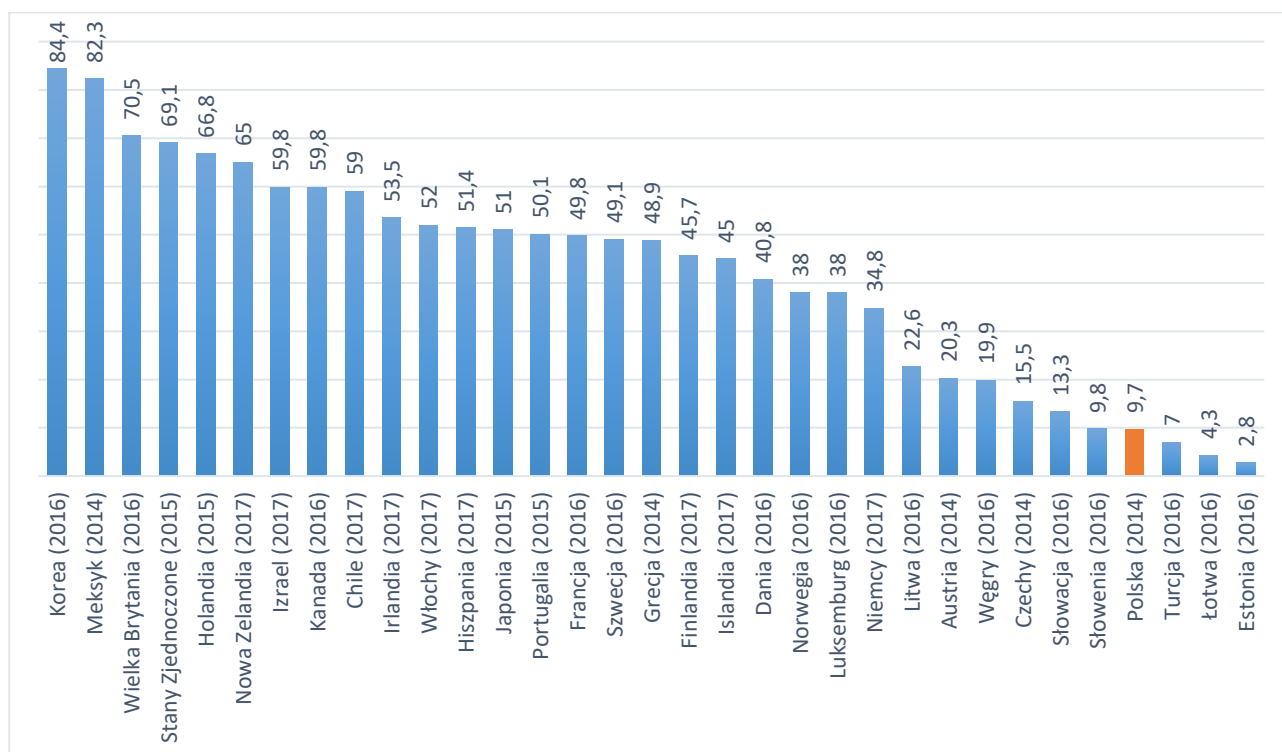
¹⁰ Szczeklik, A. (2018). Interna Szczeklika 2018. Medycyna Praktyczna.

¹¹ Szczeklik, A. (2018). Interna Szczeklika 2018. Medycyna Praktyczna.

¹² Iuliano, A. D., Roguski, K. M., Chang, H. H., Muscatello, D. J., Palekar, R., Tempia, S., ... & Wu, P. (2018). Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *The Lancet*, 391(10127), 1285-1300.

¹³ World Health Organization. (2018). Influenza (Seasonal). Fact sheets. Pozyskano z: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)), dostęp z 19.03.2019.

¹⁴ Organisation for Economic Cooperation and Development. (2018). Influenza vaccination rates. Pozyskano z: <https://data.oecd.org/healthcare/influenza-vaccination-rates.htm>, dostęp z 19.03.2019.



Rycina 1. Poziom wyszczepialności (%) przeciwko grypie w populacji powyżej 65 r.ż. w krajach OECD (na podstawie danych OECD)

SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA W POLSCE

Zakażenia wirusem grypy występują w Polsce powszechnie, przez cały sezon epidemiczny (liczony od października do września następnego roku). Zachorowania odnotowuje się głównie w okresie od października do kwietnia, jednak sporadycznie stwierdza się je również w miesiącach letnich (zachorowania występują wtedy u pacjentów podróżujących na tereny, gdzie aktualnie trwa sezon epidemiczny grypy)¹⁵.

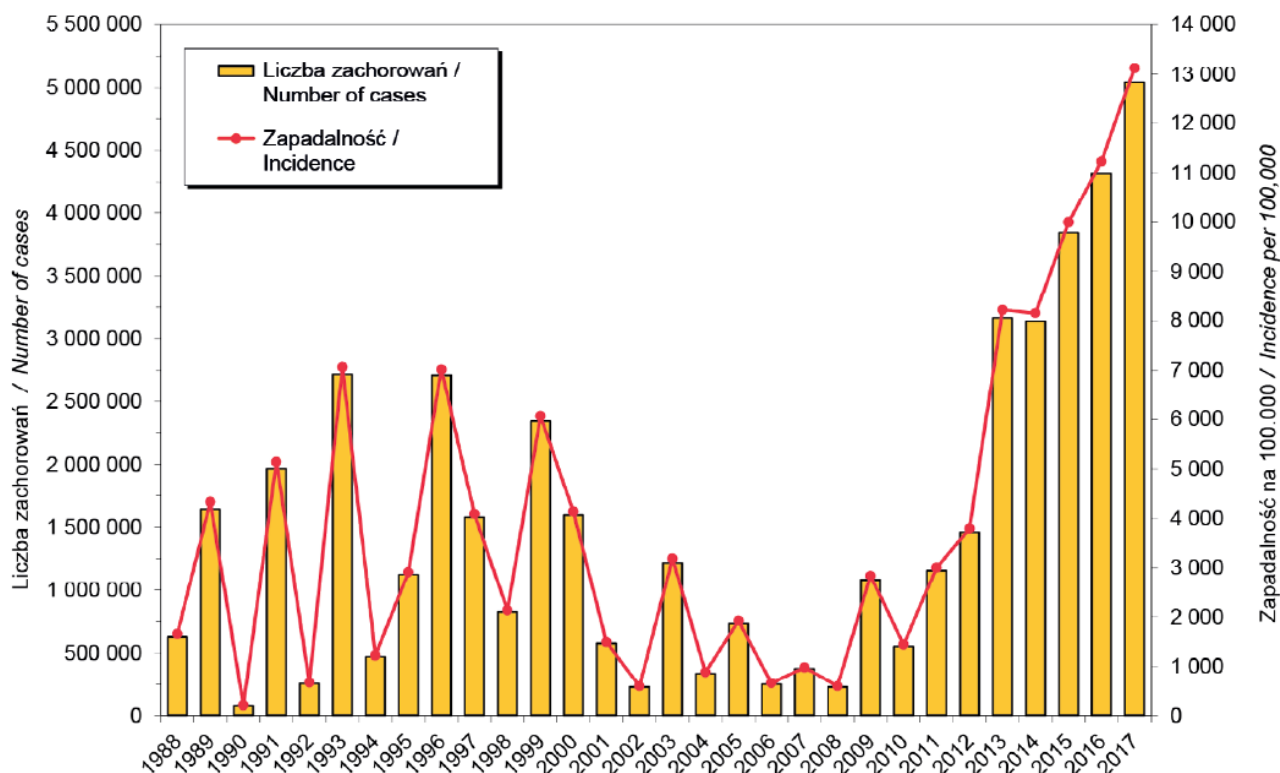
Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH), w zależności od sezonu epidemicznego w Polsce rejestruje się od kilkuset tysięcy do kilku milionów zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę. Szczyt zachorowań ma zwykle miejsce między styczniem a marcem. Wskazuje się jednak na możliwość zaniżania ww. danych, ze względu na niedoskonałości systemu rejestracji przypadków chorób zakaźnych oraz fakt, że nie każdy chory udaje się do lekarza¹⁶.

Zgodnie z najnowszym raportem NIZP-PZH, w 2017 r. zgłoszono największą od trzydziestu lat liczbę zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę, a z porady lekarskiej w tym zakresie skorzystało 5 043 491 osób (Rycina 2). Analizując dane w zakresie zapadalności autorzy raportu zwrócili jednak uwagę, że niejasne jest, na ile odnotowany wzrost wynika z rzeczywistego wzrostu zapadalności a na ile z poprawy czułości nadzoru prowadzonego w tym zakresie¹⁷.

¹⁵ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. (2019). Szczepionka przeciwko grypie. Pozyskano z: <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/3/>, dostęp z dn. 19.03.2019.

¹⁶ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. (2019). Szczepionka przeciwko grypie. Pozyskano z: <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/3/>, dostęp z dn. 19.03.2019.

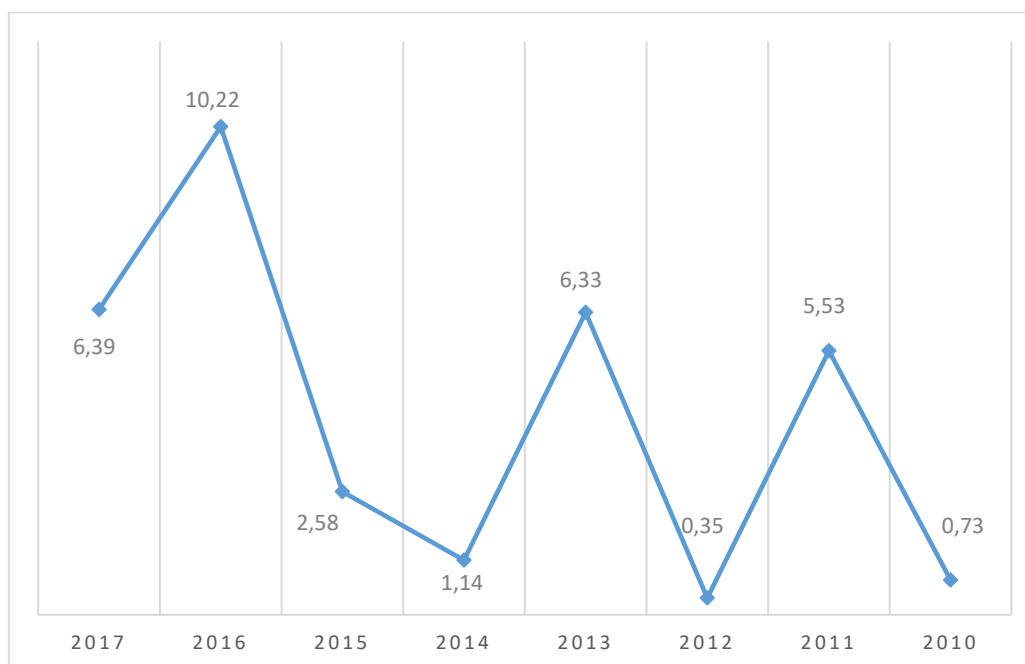
¹⁷ Wojtyński, B., Goryński, P. (2018). Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny.



Rycina 2. Liczba zachorowań i zapadalność na grypę (na 100 tys. osób) w latach 1988-2017 w Polsce, zgodnie z raportem NIZP-PZH

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie Zakładu Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH, w latach 2010-2017, wskaźnik zapadalności na grypę w Polsce potwierdzoną w badaniu laboratoryjnym wahał się od 0,35 przypadków/100 tys. osób w 2012 r. do 10,22 przypadków/ 100 tys. osób w 2016 r. Zaobserwować można tendencję wzrostową w tym zakresie (Rycina 3). Najwyższą zapadalność w ostatnich latach zaobserwowano w województwach zachodniopomorskim (23,03/100 tys. w 2017 r. oraz 21,53/100 tys. w 2016 r.), podkarpackim (14,05/100 tys. w 2017 r. oraz 16,08/100 tys. w 2016 r.), świętokrzyskim (10,56/100 tys. w 2017 r. oraz 18,57/100 tys. w 2016 r.) oraz lubelskim (7,84/100 tys. w 2017 r. oraz 17,04/100 tys. w 2016 r.) (Tabela 2)¹⁸.

¹⁸ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. (2018). Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej. Choroby Zakaźne i zatrucia w Polsce (biuletyn roczny) 2017-2010. Pozyskano z: http://www.oid.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html, dostęp z 19.03.2019.



Rycina 3. Zapadalność (na 100 tys. osób) na grype w Polsce w latach 2010-2017 (dot. przypadków potwierdzonych laboratoryjnie), na podstawie danych NIZP-PZH

Tabela 2. Zapadalność na grype (przypadki potwierdzone laboratoryjnie) na 100 tys. osób w Polsce w latach 2010-2017 w podziale na województwa (na podstawie meldunków epidemiologicznych NIZP-PZH)

| Województwo | Zapadalność na grype (przypadki potwierdzone laboratoryjnie) na 100 tys. osób | | | | | | | |
|---------------------|---|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 2017 | 2016 | 2015 | 2014 | 2013 | 2012 | 2011 | 2010 |
| dolnośląskie | 3,76 | 7,65 | 1,55 | 1,03 | 5,94 | 0,17 | 4,22 | 0,21 |
| kujawsko-pomorskie | 4,85 | 9,31 | 2,44 | 0,96 | 4,78 | 0,38 | 6,53 | 0,77 |
| lubelskie | 7,84 | 17,04 | 1,68 | 2,14 | 8,84 | 0,05 | 1,98 | 0,65 |
| lubuskie | 6,89 | 13,76 | 0,39 | - | 3,72 | - | 0,59 | 0,59 |
| łódzkie | 4,84 | 4,06 | 1,20 | 0,32 | 8,66 | 0,24 | 9,02 | 0,43 |
| małopolskie | 5,43 | 10,90 | 2,08 | 1,96 | 3,34 | 0,21 | 7,21 | 0,64 |
| mazowieckie | 5,04 | 10,29 | 1,65 | 0,96 | 3,34 | 1,11 | 4,04 | 1,05 |
| opolskie | 4,44 | 4,63 | 1,70 | - | 0,79 | 0,49 | 2,86 | 0,29 |
| podkarpackie | 14,05 | 16,08 | 4,98 | 2,87 | 13,95 | 0,19 | 13,11 | 0,81 |
| podlaskie | 1,43 | 3,54 | 2,27 | 1,51 | 5,18 | 0,25 | 5,99 | 0,25 |
| pomorskie | 2,46 | 5,62 | 1,04 | 1,96 | 8,72 | 0,66 | 5,84 | 0,22 |
| śląskie | 4,52 | 6,84 | 1,03 | 0,13 | 5,54 | 0,19 | 3,37 | 0,47 |
| świętokrzyskie | 10,56 | 18,57 | 12,70 | 0,95 | 10,79 | 0,16 | 8,44 | 0,79 |
| warmińsko-mazurskie | 6,55 | 8,35 | 0,35 | 0,42 | 6,84 | 0,14 | 7,50 | 0,84 |
| wielkopolskie | 5,48 | 11,33 | 5,44 | 1,01 | 6,29 | 0,14 | 5,33 | 1,90 |
| zachodniopomorskie | 23,03 | 21,53 | 5,37 | 1,92 | 8,90 | 0,12 | 3,89 | 0,71 |
| POLSKA | 6,39 | 10,22 | 2,58 | 1,14 | 6,33 | 0,35 | 5,53 | 0,73 |

Liczbę zgonów z powodu grypy w Polsce ciężko jest oszacować, gdyż często nie jest ona umieszczana w akcie zgonu jako jego przyczyna¹⁹. Zgodnie z danymi NIZP-PZH, najczęściej zgodny z powodu grypy lub jej powikłań odnotowuje się w populacjach osób starszych (40-64 lata oraz osoby powyżej 65 r.ż.). W sumie, w latach 2009-2016 odnotowano 460 zgonów z powodu grypy, z czego najwięcej w roku 2013 (115 przypadków) oraz 2016 (103 przypadki) (Tabela 3)²⁰.

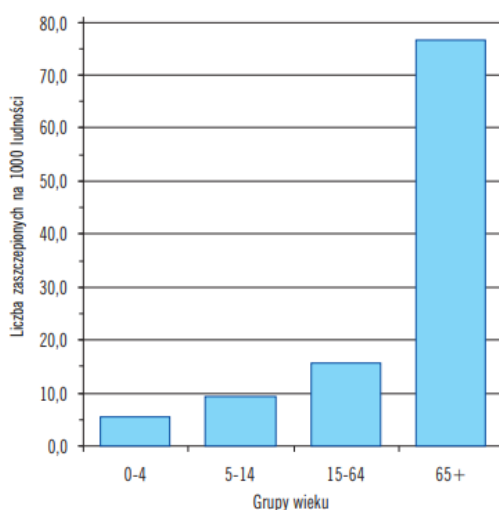
¹⁹ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. (2019). Szczepionka przeciwko grypie. Pozyskano z: <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/3/>, dostęp z dn. 19.03.2019.

²⁰ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. (2018). Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej. Choroby Zakaźne i zatrucia w Polsce (biuletyn roczny) 2017-2010. Pozyskano z: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html, dostęp z 19.03.2019.

Tabela 3. Liczba zgonów z powodu grypy w Polsce w latach 2009-2016 w poszczególnych grupach wiekowych (na podstawie danych NIZP-PZH)

| Wiek | Liczba zgonów z powodu grypy | | | | | | | |
|---------------|------------------------------|-----------|-----------|------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| | 2016 | 2015 | 2014 | 2013 | 2012 | 2011 | 2010 | 2009 |
| 0-19 lat | 5 | 1 | 0 | 9 | 0 | 9 | 3 | 10 |
| 20-39 lat | 8 | 1 | 0 | 10 | 0 | 13 | 7 | 13 |
| 40-64 lata | 51 | 6 | 5 | 51 | 1 | 58 | 13 | 40 |
| ≥65 lat | 39 | 9 | 6 | 45 | 3 | 15 | 5 | 24 |
| Ogółem | 103 | 17 | 11 | 115 | 4 | 95 | 28 | 87 |

Szczepienia przeciwko grypie w Polsce w 2017 r. najczęściej realizowano w populacji osób powyżej 65 r.ż. (ok. 75% wszystkich szczepień przeciwko grypie) (Rycina 4)²¹. Poziom wyszczepialności w tej grupie wiekowej, oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących liczebności ww. populacji w poszczególnych latach²² oraz danych NIZP-PZH w zakresie liczby zrealizowanych szczepień²³. Zgodnie z uzyskanymi wynikami, w latach 2010-2017, poziom wyszczepialności przeciwko grypie w populacji osób powyżej 65 r.ż. nie przekraczał 10% (od 6,75% w 2016 r. do 9,27% w 2010 r.) (Tabela 4).



Rycina 4. Realizacja szczepień przeciwko grypie w Polsce w 2017 r. w podziale na grupy wiekowe (zgodnie z danymi NIZP-PZH)

Tabela 4. Liczba szczepień przeciwko grypie zrealizowana w populacji powyżej 65 r.ż., w podziale na województwa (zgodnie z danymi NIZP-PZH) oraz poziom wyszczepialności w latach 2010-2017 w Polsce (opracowanie własne na podstawie danych NIZP-PZH oraz GUS)

| Województwo | Liczba szczepień przeciwko grypie w populacji 65+ | | | | | | | |
|--------------------|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 2017 | 2016 | 2015 | 2014 | 2013 | 2012 | 2011 | 2010 |
| dolnośląskie | 40 491 | 34 415 | 30 660 | 31 155 | 33 189 | 33 124 | 32 764 | 37 493 |
| kujawsko-pomorskie | 23 831 | 22 502 | 19 925 | 20 274 | 18 325 | 18 029 | 19 921 | 20 824 |
| lubelskie | 24 417 | 21 523 | 21 968 | 22 478 | 21 508 | 21 715 | 25 444 | 27 379 |
| lubuskie | 11 842 | 10 280 | 9 715 | 8 397 | 8 704 | 8 429 | 9 761 | 12 243 |
| łódzkie | 30 030 | 29 033 | 26 352 | 26 260 | 27 517 | 28 649 | 33 597 | 36 009 |
| małopolskie | 35 758 | 31 563 | 30 645 | 32 106 | 32 743 | 32 967 | 35 318 | 32 773 |
| mazowieckie | 96 464 | 70 732 | 85 464 | 87 282 | 89 503 | 84 889 | 92 449 | 96 163 |
| opolskie | 11 845 | 9 574 | 10 012 | 10 196 | 10 439 | 10 128 | 12 177 | 13 184 |
| podkarpackie | 20 378 | 17 959 | 15 778 | 15 812 | 17 878 | 16 229 | 18 384 | 19 149 |
| podlaskie | 15 904 | 12 278 | 13 557 | 12 547 | 12 067 | 11 249 | 15 226 | 18 305 |
| pomorskie | 21 042 | 19 900 | 18 075 | 17 916 | 20 160 | 17 899 | 18 416 | 20 787 |
| śląskie | 52 002 | 48 933 | 43 826 | 45 031 | 45 780 | 43 554 | 47 399 | 46 666 |

²¹ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. (2018).. Choroby Zakaźne i zatrucia w Polsce w 2017 roku. Pozyskano z: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Ch_2017.pdf, dostęp z 19.03.2019.

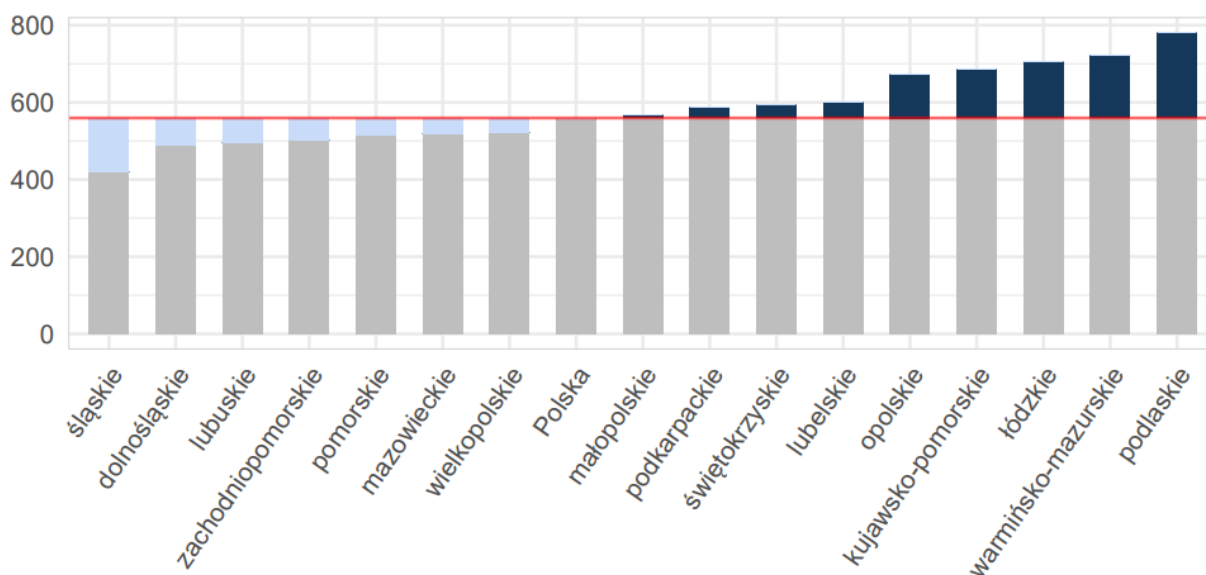
²² Główny Urząd Statystyczny. (2017-2010). Bank danych lokalnych. Ludność według grup wieku i płci. Lata 2017-2010. Wiek 65-69, 70 i więcej. Płeć: ogółem. Polska. Pozyskano z: <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start>, dostęp z 19.03.2019.

²³ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. (2018). Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej. Choroby Zakaźne i zatrucia w Polsce (biuletyn roczny) 2017-2010. Pozyskano z: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html, dostęp z 19.03.2019.

| Województwo | Liczba szczepień przeciwko grypie w populacji 65+ | | | | | | | |
|------------------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 2017 | 2016 | 2015 | 2014 | 2013 | 2012 | 2011 | 2010 |
| świętokrzyskie | 17 175 | 16 047 | 14 324 | 14 324 | 14 387 | 15 832 | 18 679 | 18 982 |
| warmińsko-mazurskie | 19 037 | 17 321 | 15 480 | 17 716 | 16 653 | 15 703 | 15 179 | 17 476 |
| wielkopolskie | 37 793 | 36 352 | 32 587 | 31 209 | 30 477 | 33 926 | 33 148 | 33 884 |
| zachodniopomorskie | 32 057 | 26 867 | 27 460 | 27 068 | 28 478 | 26 583 | 28 126 | 29 634 |
| POLSKA | 490 066 | 425 279 | 415 828 | 419 771 | 427 808 | 418 905 | 455 988 | 480 951 |
| Wyszczepialność | 7,51% | 6,75% | 6,84% | 7,14% | 7,54% | 7,63% | 8,62% | 9,27% |

W mapach potrzeb zdrowotnych z zakresu chorób zakaźnych (MPZ 2018)²⁴ nie wyodrębniono danych epidemiologicznych w zakresie zachorowań na grypę. W przeprowadzonych analizach grypę uwzględniono jednak w ramach podgrupy „choroby zakaźne układu oddechowego”. We wspomnianej podgrupie oprócz grypy (J10 – Grypa wywołana przez inny zidentyfikowany wirus grypy, J11 – Grypa, wirus niezidentyfikowany) uwzględniono również następujące rozpoznania zgodnie z klasyfikacją ICD-10: A32 – Choroba zakaźna wywołana przez *Listeria monocytogenes* (listerioza), A37 – Choroba zakaźna wywołana przez *Bordetella* (krztusiec), A43 – Choroba zakaźna wywołana przez *Nocardia* (nokardioza), B37 – Kandydoza, B38 – Kokcydioidomykoza, B44 – Aspergiloza, B59 – Pneumocystoza, J00 – Ostre zapalenie nosa i gardła (przeziębienie), J01 – Ostre zapalenie zatok, J02 – Ostre zapalenie gardła, J03 – Ostre zapalenie migdałków podniebiennych, J04 – Ostre zapalenie krtani i tchawicy, J05 – Ostre krupowe zapalenie krtani i nagłośni, J06 – Ostre zakażenie górnych dróg oddechowych o umiejscowieniu mnogim lub nieokreślonym, J12 – Wirusowe zapalenie płuc, niesklasyfikowane gdzie indziej, J13 – Zapalenie płuc wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, J14 – Zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus influenzae*, J15 – Bakteryjne zapalenie płuc niesklasyfikowane gdzie indziej, J16 – Zapalenie płuc wywołane przez inny czynnik zakaźny, niesklasyfikowany gdzie indziej, J17 – Zapalenie płuc w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej, J18 – Zapalenie płuc wywołane przez niezidentyfikowany czynnik zakaźny, J20 – Ostre zapalenie oskrzeli, J21 – Ostre zapalenie oskrzelików, J22 – Nieokreślone ostre zakażenie dolnych dróg oddechowych.

Zgodnie z MPZ, w 2016 r. najwięcej hospitalizacji z powodu chorób zakaźnych układu oddechowego (na 100 tys. osób) odnotowano w województwach podlaskim, warmińsko-mazurskim, łódzkim oraz kujawsko-pomorskim (Rycina 5).



Rycina 5. Liczba hospitalizacji (na 100 tys. osób) z powodu chorób zakaźnych układu oddechowego w 2016 r. w Polsce, zgodnie z MPZ 2018

²⁴ Ministerstwo Zdrowia. (2018). Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób zakaźnych (z wyłączeniem HIV i WZW). Pozyskano z: <http://www.mpz.mz.gov.pl/mapy-dla-30-grup-chorob-2018/>, dostęp z 18.03.2019.

2.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Znaczenie dla zdrowia obywateli, przy uwzględnieniu konieczności:

- ratowania życia i uzyskania pełnego wyzdrowienia
- ratowania życia i uzyskania poprawy stanu zdrowia
- zapobiegania przedwczesnemu zgonowi
- poprawiania jakości życia bez istotnego wpływu na jego długość

Uwagi

<Przedstawić przewidywane skutki wdrożenia programu w zależności od rodzaju programu: prewencyjny – przewidywany stopień uniknięcia zachorowania/pogorszenia stanu zdrowia; przesiewowy – przewidywane korzyści wczesnego wykrycia choroby; leczniczy – znaczenie podjęcia leczenia; poprawiający jakość życia – znaczenie poprawy jakości życia>

Przewidywane przez ekspertów skutki wdrożenia programu mają charakter prewencyjny. Szczepienia przeciwko sezonowej grypie zwiększają szansę na uniknięcie zachorowania na grypę, a co za tym idzie na wystąpienie powikłań, w tym także zgonu. W ramach profilaktyki grypy szczepieniom powinny towarzyszyć działania edukacyjne.

3. Aktualne postępowanie w ocenianym zagadnieniu – wskazanie dostępnych technologii medycznych i stan ich finansowania

<Opisać obecną sytuację w Polsce tj. odniesienie do świadczeń gwarantowanych i aktualnie realizowanych ogólnopolskich programów zdrowotnych/polityki zdrowotnej – opracować na podstawie danych odnalezionych, zaznaczając, z jakiego źródła pochodzą. Przedstawić dostępne informacje, zwłaszcza nt. finansowania zagranicą technologii medycznych wykorzystywanych w danym problemie zdrowotnym w zakresie określonej interwencji i obecnego postępowania w danym kraju w określonym problemie zdrowotnym, jeśli dotyczy>

Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2019, szczepienia przeciwko grypie sezonowej znajdują się w wykazie szczepień zalecanych, niefinansowanych ze środków Ministra Zdrowia. W tabeli poniżej przedstawione zostały zalecenia dot. szczepień przeciwko grypie zawarte w PSO²⁵.

Tabela 5. Zalecenia dotyczące stosowania szczepień przeciwko grypie, zgodnie z PSO 2019

| Szczepienie przeciw | Szczególne zalecenia | Uwagi |
|--|--|--|
| GRYPY – domięśniowo lub podskórnio (według wskazań producenta szczepionki) | <ol style="list-style-type: none"> W związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi: <ol style="list-style-type: none"> osobom po transplantacji narządów; przewlekłe chorym dzieciom (od ukończenia 6 m.ż.) i dorosłym, szczególnie chorującym na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przeżytym zawale serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurorozwojowe; osobom w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentom po przeszczepie tkanek) i chorym na nowotwory układu krwiotwórczego; dzieciom z grup ryzyka od ukończenia 6 m.ż. do ukończenia 18 r.ż., szczególnie zakażonym HIV, ze schorzeniami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytozą wrodzoną, asplenią wrodzoną, dysfunkcją śledziony, po splenektomii, z pierwotnymi niedoborami odporności, po leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych, leczonych przewlekłe salicylanami; dzieciom z wadami wrodzonymi serca zwłaszcza sinicznymi, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym; kobietom w ciąży lub planującym ciążę. W związku z przesłankami epidemiologicznymi – wszystkim osobom od ukończenia 6 m.ż. do stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, w szczególności: <ol style="list-style-type: none"> zdrowym dzieciom w wieku od ukończenia 6 m.ż. do ukończenia 18 r.ż. (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku od ukończenia 6 do ukończenia 60 m.ż.); osobom w wieku powyżej 55 lat; osobom mającym bliski kontakt zawodowy lub rodzinny z dziećmi w wieku do ukończenia 6 m.ż. oraz z osobami w wieku podeszłym lub przewlekłe chorymi (w ramach realizacji strategii kokonowej szczepień); pracownikom ochrony zdrowia (personel medyczny, niezależnie od posiadanej specjalizacji oraz personel administracyjny), szkół, handlu, transportu, funkcjonariuszom publicznym w szczególności: policja, wojsko, straż graniczna, straż pożarna; pensjonariuszom domów spokojnej starości, domów pomocy społecznej oraz innych placówek zapewniających całodobową | <p>Liczba dawek i schemat szczepienia – według wskazań producenta szczepionki.</p> <p>Szczepionki są ważne tylko jeden sezon epidemiczny ze względu na co sezonowe zmiany składu według zaleceń WHO.</p> <p>Zgodnie z rekomendacjami WHO, ze względu na szerszy zakres ochrony przed wirusem grypy typu B, zaleca się stosowanie szczepionek 4-walentnych.</p> |

²⁵ Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 25 października 2018 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2019. Pozyskano z: <https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/01/akt.pdf>, dostęp z 20.03.2019.

| Szczepienie przeciw | Szczególne zalecenia | Uwagi |
|---------------------|--|-------|
| | opiekę osobom niepełnosprawnym, przewlekłe chorym lub osobom w podeszłym wieku, w szczególności przebywającym w zakładach opiekuńczo-leczniczych, placówkach pielęgnacyjno-opiekuńczych, podmiotach świadczących usługi z zakresu opieki paliatywnej, hospicyjnej, długoterminowej, rehabilitacji leczniczej, leczenia uzależnień, psychiatrycznej opieki zdrowotnej oraz leczenia uzdrowiskowego. | |

Od sezonu epidemicznego 2017/2018 na polskim rynku dostępne są trójskładnikowe lub czteroskładnikowe szczepionki przeciwko grypie. Dostępność preparatów szczepionkowych danego producenta na rynku farmaceutycznym zależy od sezonu epidemicznego. Skład wszystkich szczepionek jest taki sam w danym sezonie epidemicznym i obejmuje antygeny tych samych 3 lub 4 różnych szczepów wirusa grypy, rekomendowanych producentom szczepionek przez WHO. Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie NIZP-PZH, z sezonu 2018/2019 w Polsce dostępne są trzy preparaty szczepionkowe przeciw grypie ze wskazaniem do stosowania u osób dorosłych: *Vaxigrip Tetra*, *Influvac Tetra* oraz *Influvac*²⁶. W tabelach poniżej przedstawiono Charakterystyki ww. produktów leczniczych (ChPL).

Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego *Vaxigrip Tetra*²⁷

| | |
|------------------------|---|
| Nazwa handlowa, postać | <i>Vaxigrip Tetra</i> , zawiesina do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce |
| Kod ATC | J07BB02 |
| Substancja czynna | Szczepionka przeciwko grypie |
| Dawkowanie | <p>W oparciu o doświadczenie kliniczne z trójwalentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.</p> <p>Dorośli: jedna dawka 0,5 ml.</p> <p>Dzieci i młodzież:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dzieci od ukończenia 6. m.ż. do ukończenia 17. r.ż.: jedna dawka 0,5 ml. Dzieciom w wieku poniżej 9 lat, które uprzednio nie były szczepione, należy podać drugą dawkę 0,5 ml po co najmniej 4 tygodniach. Dzieci w wieku poniżej 6. miesięcy: bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania szczepionki <i>Vaxigrip Tetra</i> nie zostało określone. Brak dostępnych danych. |
| Droga podania | Szczepionkę podaje się jako wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne. Preferowanymi miejscami podania domięśniowego są przednio-boczna część uda (lub mięsień naramienny, jeśli masa mięśniowa jest odpowiednia) u dzieci od ukończenia 6. m.ż. do ukończenia 35. m.ż., lub mięsień naramienny u dzieci od 36. m.ż. i u dorosłych. |

²⁶ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. (2019). Szczepionka przeciwko grypie. Jakie szczepionki przeciw grypie są dostępne w Polsce w sezonie 2018/2019? Pozyskano z: <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/7/#jakie-szczepionki-przeciw-grypie-sa-dostepne-w-polsce-w-sezonie-2018/2019>, dostęp z 20.03.2019.

²⁷ Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia. (2019). Rejestr Produktów Leczniczych. Szczegóły produktu leczniczego *Vaxigrip Tetra*. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35346>, dostęp z 20.03.2019.

| | |
|--|--|
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | <p>Szczepionka <i>Vaxigrip Tetra</i> zapewnia czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa grypy (dwa podtypy A i dwa typy B) zawartym w szczepionce.</p> <p>Szczepionka <i>Vaxigrip Tetra</i> powoduje wytworzenie przeciwciał przeciw hemaglutyninom w okresie od 2 do 3 tygodni. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy.</p> <p>Swoiste poziomy mian przeciwciał przeciw hemaglutyninie stwierdzone w teście hamowania hemaglutynacji (ang. <i>hemagglutination-inhibition</i> - HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anti-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki. W niektórych badaniach z udziałem ludzi, miana przeciwciał anti-HA $\geq 1:40$ uznawane jako miana przeciwciał chroniące przed grypą stwierdzano do 50% osób badanych.</p> <p>Ponieważ wirusy grypy nieustannie ewoluują, szczepy wirusa wybrane do szczepionki są corocznie weryfikowane przez WHO.</p> <p>Coroczne szczepienie szczepionką <i>Vaxigrip Tetra</i> nie było oceniane. Jednakże w oparciu o doświadczenie kliniczne z 3-walentną szczepionką przeciw grypie, zaleca się coroczne szczepienie szczepionką przeciw grypie z uwagi na okres utrzymywania się odporności powstałej po podaniu szczepionki oraz ze względu na to, że krążące szczepy grypy mogą się zmieniać z roku na rok.</p> |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <p>Szczepionka <i>Vaxigrip Tetra</i> jest wskazana do czynnego uodpornienia osób dorosłych i dzieci od ukończenia 6. m.ż. w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce. Zastosowanie szczepionki <i>Vaxigrip Tetra</i> powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.</p> |
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | <p>Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 23540 z dnia 14.11.2016 r., wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</p> |

Źródło: ChPL *Vaxigrip Tetra*

Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego *Influvac Tetra*²⁸

| | |
|---------------------------------------|---|
| Nazwa handlowa, postać | <i>Influvac Tetra</i> , zawiesina do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce |
| Kod ATC | J07BB02 |
| Substancja czynna | <i>Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum</i> |
| Dawkowanie | <p>Dorośli: 0,5 ml.</p> <p>Dzieci i młodzież:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dzieci w wieku od 3 do 17 lat: 0,5 ml. Dzieci w wieku poniżej 9 lat, które nie były wcześniej szczepione sezonową szczepionką przeciw grypie: druga dawka 0,5 ml powinna zostać podana po przerwie trwającej przynajmniej 4 tygodnie. Dzieci w wieku poniżej 3 lat: nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki <i>Influvac Tetra</i> |
| Droga podania | Szczepionkę należy podawać domięśniowo lub głęboko podskórnio. |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | <p><i>Influvac Tetra</i> daje aktywną odporność na cztery szczepy wirusa grypy: szczep A/(H1N1), szczep A/(H3N2) i dwa różne rodzaje wirusa grypy szczepu B (z linii Victoria i Yamagata). <i>Influvac Tetra</i> wytwarzany według tego samego procesu co trójwartentna szczepionka <i>Influvac</i>, indukuje swoiste przeciwciała przeciwko hemaglutyninie. Przeciwciała te neutralizują wirusy grypy.</p> <p>Stężenie przeciwciał oznaczone w teście zahamowania hemaglutynacji (ang. HI, <i>hemagglutination-inhibition</i>) po szczepieniu inaktywowaną szczepionką przeciw grypie nie zostało skorelowane z ochroną przed zachorowaniem na grypę, ale używa się go do pomiaru aktywności szczepionki.</p> <p>Odpowiedź immunologiczną osiąga się zazwyczaj w ciągu 2–3 tygodni. Czas utrzymywania się odporności na szczepy homologiczne lub szczepy pokrewne szczepom wirusa zawartym w szczepionce jest różny, ale zazwyczaj wynosi od 6 do 12 miesięcy od chwili szczepienia.</p> |

²⁸ Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia. (2019). Rejestr Produktów Leczniczych. Szczegóły produktu leczniczego *Influvac Tetra*. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37540>, dostęp z 20.03.2019.

| | |
|--|---|
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. <i>Influvac Tetra</i> jest wskazany dla osób dorosłych i dzieci w wieku od 3 lat. <i>Influvac Tetra</i> powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. |
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 24272 z dnia 14.09.2017 r. wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |

Źródło: ChPL *Influvac Tetra*

Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego *Influvac*²⁹

| | |
|--|---|
| Nazwa handlowa, postać | <i>Influvac</i> , zawiesina do wstrzykiwań |
| Kod ATC | J07BB02 |
| Substancja czynna | <i>Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum</i> |
| Dawkowanie | <p>Dorośli: 0,5 ml.</p> <p>Dzieci i młodzież:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dzieci od 36 m.ż.: 0,5 ml. Dzieci od ukończenia 6 m.ż. do ukończenia 35 m.ż.: dane kliniczne są ograniczone. Można podać dawkę 0,25 ml lub 0,5 ml. Zastosowana dawka powinna być zgodna z narodowymi zaleceniami. Zalecane jest, aby dzieci, które wcześniej nie były szczepione przeciw grypie miały podaną drugą dawkę w odstępie przynajmniej 4 tygodni. Dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy: bezpieczeństwo i skuteczność szczepionki <i>Influvac</i> u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych. |
| Droga podania | Szczepionkę należy podawać domięśniowo lub głęboko podskórnio. |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Odporność swoistą osiąga się zazwyczaj w ciągu 2–3 tygodni. Czas utrzymywania się odporności na szczepy homologiczne lub szczepy pokrewne szczepom wirusa zawartym w szczepionce jest różny, ale zazwyczaj wynosi od 6 do 12 miesięcy od chwili szczepienia. |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Profilaktyka grypy, zwłaszcza u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań pogrypowych. <i>Influvac</i> jest wskazany dla osób dorosłych i dzieci od ukończenia 6 m.ż. <i>Influvac</i> powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. |
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 06473 z dnia 23.11.1995 r. wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |

Źródło: ChPL *Influvac*

Należy zaznaczyć, że od 1 lipca 2018 r., 4-walentna szczepionka *Vaxigrip Tetra* znajduje się na liście leków refundowanych dla populacji powyżej 65 r.ż.. Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r., urzędowa cena zbytu szczepionki została określona na 35,83 zł, natomiast wysokość limitu finansowania na 45,76 zł. Poziom odpłatności dla pacjenta wynosi 50%, tym samym wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 22,88 zł³⁰.

²⁹ Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia. (2019). Rejestr Produktów Leczniczych. Szczegóły produktu leczniczego *Influvac*. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22469>, dostęp z 20.03.2019.

³⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2019-03-01. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-lutego-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2019-r>, dostęp z 20.03.2019.

Tabela 9. Informacje na temat szczepionki Vaxigrip Tetra znajdujące się w wykazie leków refundowanych

| | |
|------------------------------------|--|
| Nazwa, postać i dawka | Vaxigrip Tetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko- strzykawce, 0,5 ml |
| Substancja czynna | Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana |
| Kod EAN | 05909991302108 |
| Termin wejścia w życie decyzji | 01.07.2018 r. |
| Okres obowiązywania decyzji | 2 lata |
| Grupa limitowa | 247.0 Szczepionki przeciw grypie |
| Urzędowa cena zbytu | 35,83 zł |
| Cena detaliczna | 45,76 zł |
| Wysokość limitu finansowania | 45,76 zł |
| Zakres wskazań objętych refundacją | Czynne uodpornienie osób powyżej 65 r.ż. w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce |
| Poziom odpłatności | 50% |
| Wysokość dopłaty świadczeniodawcy | 22,88 zł |

W sytuacji wystąpienia pandemii grypy Krajowy Ośrodek ds. Grypy NIZP-PZH opracował Wytyczne do przygotowania placówek medycznych na wypadek wystąpienia pandemii grypy³¹. Wytyczne posłużą do opracowania planów pandemicznych, protokołów i procedur postępowania dla placówek medycznych w Polsce, na okoliczność wystąpienia pandemii grypy. Określają one sposoby diagnostyki grypy, w tym diagnostykę laboratoryjną grypy sezonowej i pandemicznej, diagnostykę kliniczną grypy pandemicznej, sposoby transmisji wirusa grypy, fazy pandemii i odpowiadające im działania, obowiązki placówki opieki zdrowotnej w etapie przed pandemią, podczas pandemii, przygotowanie obiektu opieki zdrowotnej dla kolejnych faz pandemicznych, sposoby wsparcia pracowników służby zdrowia, sposób nadzoru, sposób dostarczania szczepionek i strategię leczenia, zastosowanie technologii informacyjnej, sposób postępowania z pacjentami w czasie pandemii, środki ochrony indywidualnej i higiena miejsca pracy, sposoby postępowania z materiałem zakaźnym, a także zagadnienia do umieszczenia w ulotce informacyjnej dla pacjenta.

Jako środki ochrony indywidualnej wymienia się: ochronę dróg oddechowych w przypadku grypy pandemicznej - noszenie odpowiednich certyfikowanych masek ochronnych w kontaktach z pacjentami z objawami grypy; mycie i dezynfekcja rąk; odpowiednie postępowanie z pościelą pacjenta; czyszczenie i dezynfekcja pomieszczeń, w których przebywają chorzy z objawami grypy pandemicznej, niezależnie od oddziału; odpowiednie usuwanie odpadów stałych.

Sytuacja międzynarodowa

Informacje dotyczące aktualnego postępowania i finansowania szczepień ochronnych ze środków publicznych w innych krajach opracowano na podstawie raportu ECDC z 2018 r.³²

Wszystkie z 30 państw członkowskich UE/EEA wprowadziło u siebie krajowe zalecenia dot. stosowania szczepień przeciwko grypie sezonowej wśród osób starszych (przy uwzględnieniu różnych progów wiekowych):

- 22 z ww. państw rekomenduje szczepienia przeciwko grypie sezonowej osobom w wieku ≥ 65 . r.ż.;
- Węgry, Niemcy, Grecja, Islandia i Holandia rekomendują szczepienia przeciwko grypie sezonowej osobom w wieku ≥ 60 . r.ż.;
- Słowacja rekomenduje szczepienia przeciwko grypie sezonowej osobom w wieku ≥ 59 . r.ż.;
- Na Malcie oraz w Polsce szczepienia przeciwko grypie sezonowej rekomendowane były osobom w wieku ≥ 55 . r.ż.;

W tabeli poniżej (Tabela 10) przedstawiono zestawienie krajów członkowskich, w których rekomendowane jest prowadzenie szczepień ochronnych przeciwko grypie sezonowej wśród osób starszych.

³¹ PZH-NIZP (2018). Wytyczne do przygotowania placówek medycznych na wypadek wystąpienia pandemii grypy. Pozyskano z: <https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/07/Wytyczne-do-planu-pandemicznego-grypy-NIZP-PZH.pdf> dostęp z 4.04.2019

³² European Centre for Disease Prevention and Control. (2018). Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States – Overview of vaccine recommendations for 2017–2018 and vaccination coverage rates for 2015–2016 and 2016–2017 influenza seasons.

Tabela 10. Kraje członkowskie, w których rekomendowane jest prowadzenie szczepień ochronnych przeciwko grypie sezonowej wśród osób starszych, sezon grypowy 2017-18

| Kraj | Osoby dorosłe (wiek w latach) | | | | |
|-------------------------------------|-------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| | ≥50 | ≥55 | ≥59 | ≥60 | ≥65 |
| Belgia ^a | R | | | | R |
| Bułgaria | | | | | R |
| Chorwacja | | | | | R |
| Cypr | | | | | R |
| Czechy | | | | | R |
| Dania | | | | | R |
| Estonia ^b | | | | | R |
| Finlandia | | | | | R |
| Francja | | | | | R |
| Niemcy | | | | R | |
| Grecja | | | | R | |
| Węgry ^c | | | | R | |
| Islandia | | | | R | |
| Irlandia ^d | R | | | | R |
| Włochy | | | | | R |
| Łotwa | | | | | R |
| Liechtenstein | | | | | R |
| Litwa | | | | | R |
| Luksemburg | | | | | R |
| Malta ^b | | R | | | |
| Holandia | | | | R | |
| Norwegia | | | | | R |
| Polska ^b | | R | | | |
| Portugalia ^e | | | | | R |
| Rumunia | | | | | R |
| Słowacja | | | R | | |
| Słowenia | | | | | R |
| Hiszpania ^f | | | | | R |
| Szwecja | | | | | R |
| Wielka Brytania - Anglia | | | | | R |
| Wielka Brytania – Północna Irlandia | | | | | R |
| Wielka Brytania - Szkocja | | | | | R |
| Wielka Brytania - Walia | | | | | R |

Legenda:

a: szczepienie jest rekomendowane dla osób ≥65 r.ż., ww. grupa wiekowa jest priorytetowa w odniesieniu do prowadzenia szczepień przeciwko grypie rekomendacje wyraźnie zaznaczają, że szczepionka jest również wskazana w odniesieniu do osób w wieku ≥50 lat;

b: w Estonii, na Malcie oraz w Polsce szczepienia przeciwko grypie sezonowej są rekomendowane w populacji osób od 6. m.ż.;

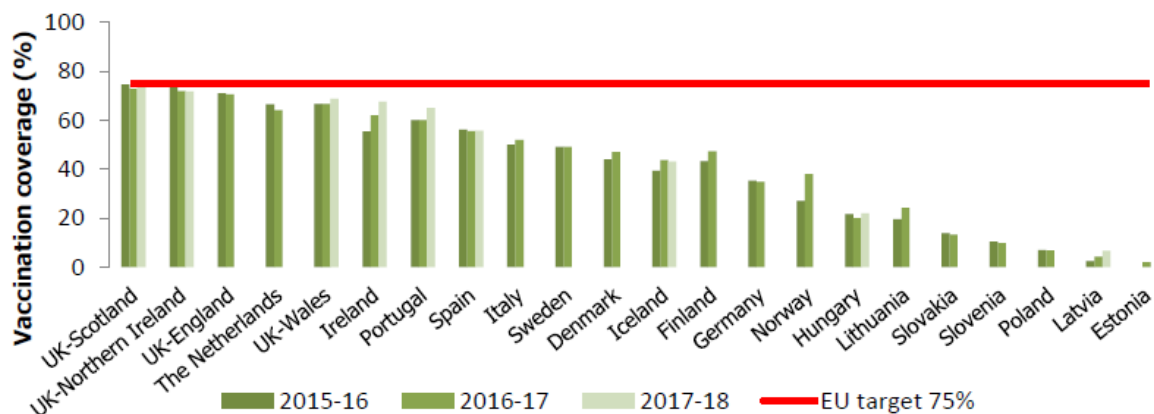
c: w sezonie 2014-15 szczepienia były rekomendowane dla osób ≥60. r.ż. zamiast ≥65. r.ż.;

d: The National Immunisation Technical Advisory Group (NITAG) rekomenduje poddawanie szczepieniom osób ≥50. r.ż. jednak program krajowy uwzględnia w szczepieniach osoby ≥ 65.r.ż.;

e: szczepienie jest rekomendowane dla osób ≥60. r.ż., ale szczepienia są finansowane ze środków publicznych wśród osób ≥65. r.ż.;

R – zalecane na podstawie istniejącej pisemnej rekomendacji w oficjalnym dokumencie krajowym

Wskaźnik wyszczepialności w sezonie 2016-17 w odniesieniu do populacji osób starszych (definiowanych zgodnie z UE/EEA jako osoby w przedziałach wiekowych ≥55, ≥59, ≥60 lub ≥65 lat) był znany w przypadku 19 państw członkowskich (Dania, Estonia, Finlandia, Niemcy, Węgry, Islandia, Irlandia, Włochy, Łotwa, Litwa, Holandia, Norwegia, Polska, Portugalia, Słowacja, Słowenia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania) i wynosił on od 2,0% do 72,8% (mediana 47,1%). Najwyższy wskaźnik osiągnięto w Wielkiej Brytanii – niemal 75% (Rycina 6).



Source: National seasonal influenza vaccination survey, January 2018.

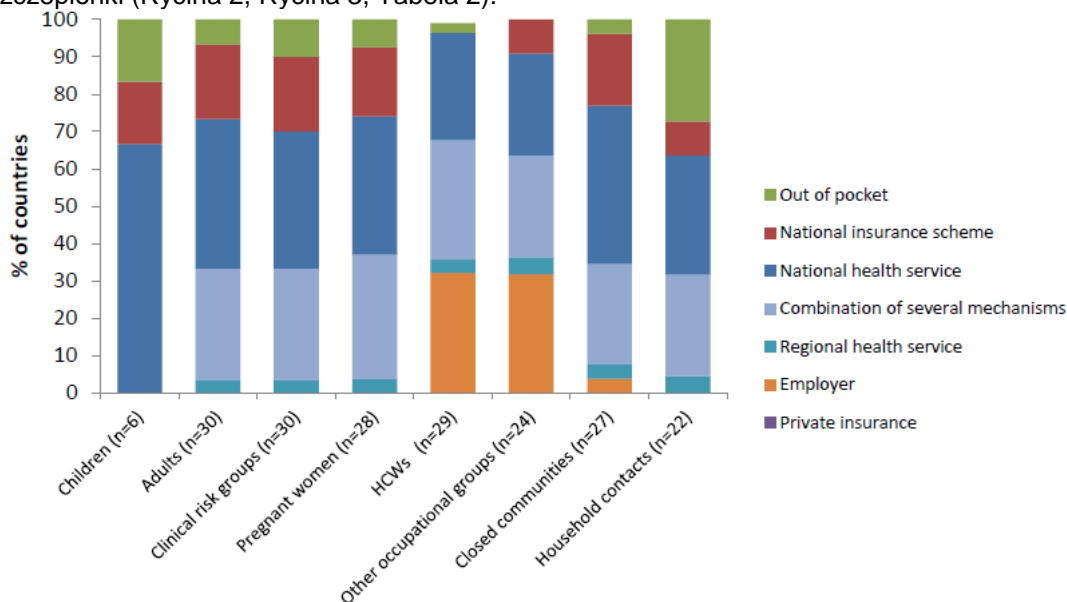
*: data for UK displayed by respective country (England, Northern Ireland, Scotland, Wales).

Rycina 6. Wskaźnik wyszczepialności w populacji osób starszych w 19 Państwach Członkowskich; sezon grypowy 2015-2016; 2016-2017 oraz – jeśli dane były dostępne – sezon 2017-2018*

Mechanizmy finansowania szczepień ochronnych przeciwko grypie w państwach członkowskich

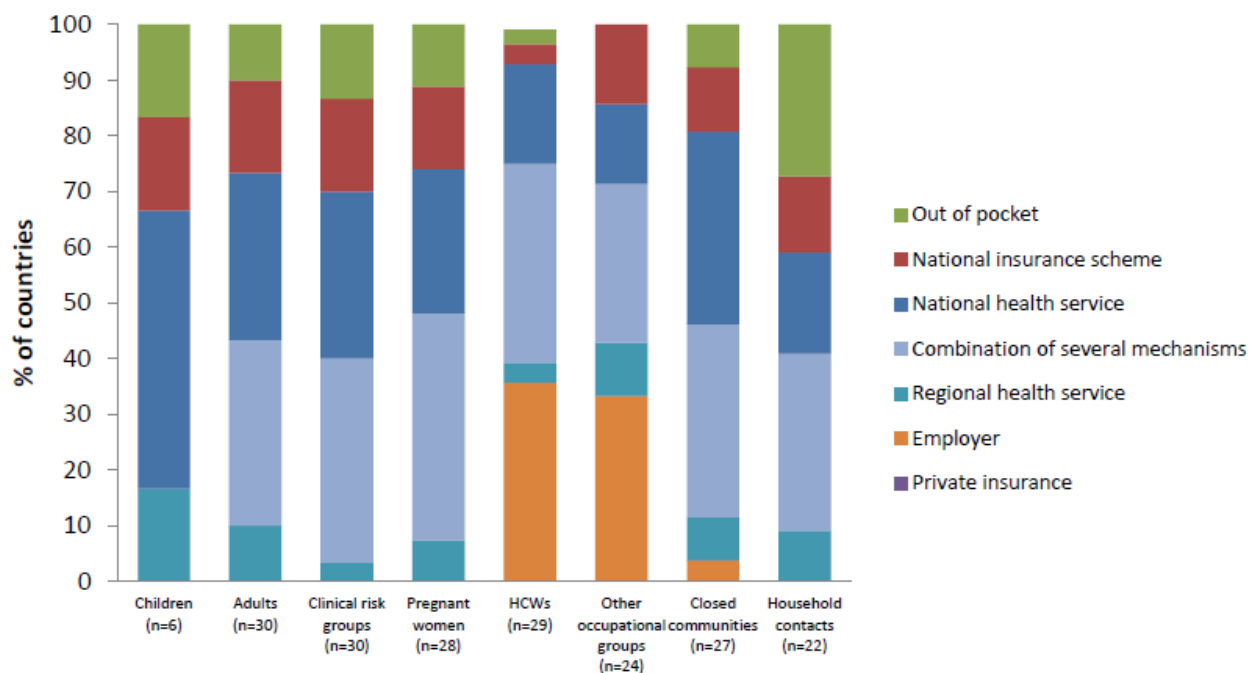
Zgodnie z raportem ECDC 2018 wnioskować należy, że dominującym mechanizmem opłacania szczepień przeciwko grypie było korzystanie z funduszy publicznej służby zdrowia lub korzystanie z kilku różnych metod finansowania jednocześnie (dot. określonych grup ryzyka). Około 20% państw członkowskich posiadało krajowy system ubezpieczeń, który pokrywał finansowanie programów szczepień przeciwko grypie wybranym grupom osób.

W dwunastu z trzydziestu państw członkowskich, które rekomendowały szczepienia przeciwko grypie sezonowej osobom starszym (powyżej 50. r.ż.) koszt szczepionki był pokrywany z krajowego systemu opieki zdrowotnej. W sześciu krajach koszt ten był pokrywany w ramach krajowego ubezpieczenia zdrowotnego. Analogicznie finansowano podanie szczepionki kolejno w dziewięciu (krajowy system opieki zdrowotnej) i pięciu państwach członkowskich (krajowe ubezpieczenie zdrowotne). W dwóch państwach członkowskich zakup szczepionki nie był refundowany, a w trzech państwach członkowskich należało dodatkowo zapłacić za podanie szczepionki (Rycina 2, Rycina 3, Tabela 2).



Legenda: national health insurance – krajowy system ubezpieczenia zdrowotnego – system, w którym składka zdrowotna wpłacana jest do funduszu ubezpieczeniowego, który to z kolei uprawnia odbiorców do korzystania z szeregu usług zdrowotnych; jeśli składka nie jest opłacana usługi te mogą zostać zredukowane lub anulowane; national health service – krajowy system opieki zdrowotnej finansowany ze środków publicznych; out-of-pocket – opłacanie szczepień z kieszeni własnej pacjenta; other payment method – szczepienia są finansowane wówczas, gdy podawane np. w aptekach lub innych miejscach upoważnionych;

Rycina 7. Mechanizm finansowania zakupu szczepień ochronnych przeciw grypie w państwach członkowskich, w sezonie epidemicznym 2017-18



Legenda: national health insurance – krajowy system ubezpieczenia zdrowotnego – system, w którym składka zdrowotna wpłacana jest do funduszu ubezpieczeniowego, który to z kolei uprawnia odbiorców do korzystania z szeregu usług zdrowotnych; jeśli składaka nie jest opłacana usługi te mogą zostać zredukowane lub anulowane; national health service – krajowy system opieki zdrowotnej finansowany ze środków publicznych; out-of-pocket – opłacanie szczepień z kieszeni własnej pacjenta; other payment method – szczepienia są finansowane wówczas, gdy podawane np. w aptekach lub innych miejscach upoważnionych

Rycina 8. Mechanizm finansowania podania szczepień ochronnych przeciw grypie w państwach członkowskich, w sezonie epidemicznym 2017-18

Tabela 11. Mechanizm finansowania zakupu/podania szczepień ochronnych przeciw grypie w odniesieniu do populacji osób starszych, w państwach członkowskich, w sezonie epidemicznym 2017-18

| Schemat płacenia | Za szczepionkę | Za podanie szczepienia ochronnego |
|--|--|--|
| Krajowy system opieki zdrowotnej finansowany ze środków publicznych | Cypr, Chorwacja, Dania, Włochy, Irlandia, Islandia, Łotwa, Węgry, Finlandia, Malta, Holandia, Portugalia, Rumunia, Wielka Brytania – Anglia, Wielka Brytania – Północna Irlandia, Wielka Brytania – Szkocja, Wielka Brytania – Walia | Cypr, Dania, Włochy, Łotwa, Malta, Węgry, Irlandia, Islandia, Polska, Portugalia, Rumunia, Holandia, Wielka Brytania – Anglia, Wielka Brytania – Północna Irlandia, Wielka Brytania – Szkocja, Wielka Brytania – Walia |
| Krajowy system ubezpieczenia zdrowotnego | Belgia, Czechy, Francja, Luksemburg, Niemcy, Grecja, Słowacja, Słowenia | Belgia, Chorwacja, Czechy, Francja, Luksemburg, Niemcy, Grecja, Słowacja |
| Regionalny system opieki zdrowotnej finansowany ze środków publicznych | Hiszpania, Szwecja | Finlandia, Islandia, Hiszpania, Szwecja |
| Opłacanie szczepień przez pacjenta | Belgia, Bułgaria, Cypr, Estonia, Łotwa, Norwegia, Polska, Litwa, Liechtenstein, Szwecja | Belgia, Bułgaria, Cypr, Łotwa, Islandia, Irlandia, Luksemburg, Norwegia, Litwa, Liechtenstein, Słowenia, Szwecja |
| Prywatne ubezpieczenia | Cypr, Niemcy, Liechtenstein, Polska | Cypr, Luksemburg, Niemcy, Liechtenstein, Polska |
| Pracodawca | Belgia, Estonia, Niemcy, Litwa, Liechtenstein, Polska | Belgia, Niemcy, Litwa, Liechtenstein, Irlandia |
| Kombinacja kilku mechanizmów | Belgia, Cypr, Estonia, Łotwa, Niemcy, Litwa, Liechtenstein, Polska, Szwecja | Belgia, Cypr, Luksemburg, Niemcy, Litwa, Liechtenstein, Szwecja, Islandia, Polska, Irlandia |

Dodatkowo, zgodnie z odnalezioną publikacją ATAGI 2018³³ należy wnioskować, że w populacji osób ≥ 65 . r.ż. szczepienie przeciwko grypie na terenie Australii finansowane jest ze środków publicznych.

3.1. Wskazanie opcjonalnych technologii medycznych (zgodnie z art. 48aa ust. 7 pkt. 4)

<Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych, badań i opinii ekspertów przedstawić opcjonalne technologie medyczne mające zastosowanie w przedmiotowym zakresie>

Metody profilaktyki grypy podzielić można na swoiste i nieswoiste. W ramach metod swoistych, oprócz szczepień ochronnych, stosować można również profilaktykę farmakologiczną, w tym: oseltamiwir lub zanamiwir. Preparaty zawierające oseltamiwir dostępne w Polsce to: Ebilfumin, w dawkach 30, 45, 75mg, Tamiflu w dawkach 75, 30, 45mg, 12mg/ml, 6 mg/ml oraz Tamivil w dawce 75mg. Wskazania do stosowania preparatów zawierających oseltamiwir to leczenie grypy, zapobieganie grypy - zapobieganie po ekspozycji u osób w wieku 1 roku lub starszych po kontakcie z przypadkiem klinicznie rozpoznanej grypy, kiedy wirus grypy występuje w danym środowisku; w wyjątkowych sytuacjach (np. w przypadku, gdy szczepy krążące nie odpowiadają szczepom wirusa zawartym w szczepionce lub w przypadku pandemii) można rozważyć sezonową profilaktykę u osób w wieku jednego roku lub starszych. Preparaty te nie zastępują szczepienia przeciwko grypie.^{34 35 36} Wirulencja podczas epidemii grypy nie jest możliwa do przewidzenia i różni się

³³ Australian Technical Advisory Group On Immunisation. (2018). Statement on the administration of seasonal influenza vaccines in 2018. Pozyskano z: <https://beta.health.gov.au/resources/publications/atagi-advice-on-seasonal-influenza-vaccines-in-2018>, dostęp z 29.03.2019.

³⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebilfumin. Pozyskano z: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128580/anx_128580_pl.pdf dostęp z 24.04.2019.

³⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamiflu. Pozyskano z: https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/tamiflu.pdf dostęp z 24.04.2019.

³⁶ Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamivil. Pozyskano z: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=36011-c> dostęp z 24.04.2019.

w zależności od regionu i z sezonu na sezon, dlatego liczba osób, wymagających leczenia (NNT), by zapobiec jednemu przypadkowi zachorowania na grypę, jest zmienna.

Preparat zawierający zanamiwir dostępny w Polsce to Relenza w dawce 5mg. Wskazania do stosowania preparatów zawierających zanamiwir to leczenie grypy, zapobieganie grypy typu A i B, mogącej rozwinąć się w wyniku kontaktu z chorymi domownikami, u których potwierdzono klinicznie grypę; w wyjątkowych sytuacjach (np. w przypadku, gdy szczepy krążące nie odpowiadają szczepom wirusa zawartym w szczepionce lub w przypadku pandemii) można rozważyć sezonową profilaktykę grypy typu A i B. Preparat Relenza nie zastępuje szczepień przeciwko grypie.³⁷

Preparat VaxigripTetra, zawieszina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 0,5 ml znajduje się na liście leków refundowanych z poziomem odpłatności 50%.³⁸

Wśród metod nieswoistych wyróżnia się:

- **izolację chorych** – przez 7 dni od wystąpienia objawów lub – jeśli trwają dłużej – 24 h po ustąpieniu gorączki i ostrych objawów ze strony układu oddechowego. Przez ten okres chory na niepowikłaną grypę powinien pozostać w domu i ograniczyć swoje kontakty z innymi do niezbędnego minimum. W przypadku chorych z niedoborem odporności konieczna jest dłuższa izolacja.
- **środki ochrony osobistej:**
 - higienę rąk – w sezonie grypowym, a zwłaszcza w przypadku bliskiego kontaktu z chorym na grypę (np. w domu, pracy, szpitalu, przychodni) zaleca się częste (10 razy dziennie po 20 sekund) mycie rąk wodą z mydłem (najlepiej środkiem na bazie alkoholu), a następnie osuszenie ręcznikiem jednorazowym: po każdym kontakcie z chorym, po skorzystaniu z toalety, przed jedzeniem lub dotykiem ust i nosa, po powrocie do domu, po toalecie nosa lub zasłanianiu ust podczas kichania i kaszlu;
 - noszenie maseczki na twarz (np. chirurgicznej, dentystycznej) – w sytuacji bliskiego kontaktu z chorym (do 1,5–2 m); maseczkę powinien nosić także chory na grypę, aby zmniejszyć ryzyko zakażenia innych; maseczki należy po każdym kontakcie z chorym wymieniać na nowe, a zużyte wyrzucać do kosza; nie zaleca się profilaktycznego noszenia maseczki na ulicy przez osoby zdrowe; podczas zabiegów medycznych na drogach oddechowych generujących aerozol wydzieliny (np. bronchoskopia, odsysanie wydzieliny z dróg oddechowych itp.) należy nosić maseczki z filtrem N95 (lub podobnej klasy), a także okulary ochronne, fartuch i rękawice;
 - inne zasady higieny na czas sezonu epidemicznego grypy – zasłanianie chusteczką jednorazową ust podczas kaszlu i kichania, a następnie wyrzucanie jej do kosza i dokładnie umycie rąk (w razie braku chusteczki jednorazowej zaleca się zasłanianie ust przedramieniem, a nie ręką); unikanie kontaktu twarzą w twarz z innymi osobami; unikanie tłumy; unikanie dotykania niemytymi rękami ust, nosa i oczu; częste dokładne wietrzenie pomieszczeń.

³⁷ Charakterystyka Produktu Leczniczego Relenza. Pozyskano z: https://pl.gsk.com/media/797737/relenza-smpc-09_01_2019.pdf dostęp z 24.04.2019.

³⁸ Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2019-03-01. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-lutego-2019-r-w-sprawie-wyказu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2019-r> dostęp z 24.04.2019.

4. Rekomendacje kliniczne i finansowe – opis odnalezionych rekomendacji w ocenianym wskazaniu

<Przedstawić odnalezione rekomendacje kliniczne i dot. finansowania w ocenianym wskazaniu>

W tabeli poniżej (Tabela 12) przedstawiono rekomendacje odnalezione w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego, którego metodologia została opisana w rozdz. 6.1. (n=1), a także wyszukiwania dodatkowego (ręczne wyszukiwanie w innych bazach, na stronach towarzystw naukowych) (n=5). Do poniższego zestawienia włączono wyłącznie najaktualniejsze rekomendacje/wytyczne o jasno określonej metodologii ich przygotowania (n=6; KLRwP 2016, ACIP 2018, ACSt/NACI 2018, AGDoH 2018, NICE 2018, WHO 2019).

Tabela 12. Zestawienie rekomendacji

| Organizacja | Treść rekomendacji |
|---|---|
| Rekomendacje polskie | |
| Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce – KLRwP 2016³⁹ | <p>Niniejsze wytyczne przedstawiają aktualny (na rok 2016) stan wiedzy i zalecenia ekspertów na temat profilaktyki i leczenia grypy.</p> <p>Metodologia: Pierwsze wytyczne w zakresie profilaktyki i leczenia grypy opracowano w roku 2006. Prace nad nimi przeprowadzono dzięki wsparciu <i>European Scientific Working Group on Influenza</i> (ESWI). W roku 2016 w procesie aktualizowania wytycznych dokonano przeglądu aktualnych wyników badań oraz dostępnego piśmiennictwa. Ostateczne stanowiska ustalono w oparciu o opinie ekspertów z zakresu chorób zakaźnych, epidemiologii i medycyny rodzinnej. Tekst dokumentu został zaakceptowany przez Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej i Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych.</p> <p>Rekomendacja:</p> <p>KLRwP wymienia trzy metody profilaktyki grypy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. stosowanie szczepień ochronnych; 2. izolowanie pacjentów chorych na grypę i przestrzeganie zasad higieny; 3. stosowanie leków przeciwwirusowych; <p>Eksperti stwierdzają, iż najlepszym sposobem uniknięcia zakażenia wirusem grypy jest zastosowanie szczepionki przeciwgrypowej, która zawiera antygeny różnych szczepów wirusa grypy. Szczepienia przeciwko grypie należy wykonywać u osób zarówno ze wskazaniami medycznymi do szczepień, ale także ze względów epidemiologicznych.</p> <p>Czynniki ryzyka – czynnikami wpływającymi na ryzyko zakażenia wirusem grypy i wystąpienia powikłań są:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ stan immunologiczny pacjenta wynikający z naturalnej odporności (pamięć immunologiczna) i/lub z zastosowanego szczepienia przeciwgrypowego; ✓ ogólny stan zdrowia pacjenta zależny od przeszłości chorobowej oraz aktualnego stanu organizmu; dla przykładu: u osób z miażdżycą ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego zwiększa się 2–3-krotnie, u osób z cukrzycą istnieje 3-krotnie większe ryzyko zgonu z powodu zapalenia płuc lub grypy; ✓ wiek pacjenta; ✓ status ekonomiczny i społeczny (stan odżywienia, przemęczenie, stan psychiczny, warunki mieszkaniowe, narażenie na stres i inne); <p>Wiek pacjenta powyżej 65 lat, podobnie jak okres wczesnodziecięcy wiążą się z największym ryzykiem wystąpienia grypy o ciężkim przebiegu i powikłań pogrypowych. W przypadku osób starszych ryzyko zakażeń zwiększa się, gdy przebywają one w domach opieki lub placówkach sanatoryjnych – z tego względu powinny być corocznie szczepione przeciwko grypie.</p> <p>W wielu państwach na świecie, w tym w Polsce, szczepienia przeciwko wirusowi grypy są zalecane dla pracowników opieki zdrowotnej, co związane jest ze zwiększonym ryzykiem kontaktu z chorymi pacjentami oraz przenoszenia wirusa na pacjentów i między personelem.</p> |

³⁹ Makowiec-Dyrda M. (2016). Profilaktyka i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Pozyskano z: <https://www.klrwp.pl/strona/226/profilaktyka-i-leczenie-grypy-2016/pl>, dostęp z 18.03.2019.

| Organizacja | Treść rekomendacji |
|-------------|--|
| | <p>Medyczne wskazania do szczepień:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ pacjenci z chorobami przewlekłymi; ✓ osoby, które ze względu na wiek bądź inne względy medyczne narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych bądź ciężkiego przebiegu grypy. W piśmiennictwie do tej grupy zalicza się: <ul style="list-style-type: none"> ○ osoby powyżej 50. r.ż.; ○ dzieci od 6. do 60. m.ż. (do ukończenia 5 lat); ○ dzieci w wieku od 6. m.ż. do 18. r.ż. przewlekle leczone kwasem acetylosalicylowym (ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a); ○ osoby z chorobami przewlekłymi: <ul style="list-style-type: none"> ▪ układu oddechowego (w tym z astmą), ▪ układu krążenia (z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego), ▪ układu moczowego, ▪ przewodu pokarmowego, ▪ układu nerwowego, ▪ układu krwiotwórczego, ▪ zaburzeniami metabolicznymi (w tym cukrzycą), ▪ osoby ze zmniejszoną odpornością (leczone immunosupresyjnie lub zakażone HIV), ▪ z chorobami nowotworowymi, ○ kobiety, które są lub będą w ciąży w czasie sezonu epidemicznego grypy; <p>Epidemiologiczne wskazania do szczepień:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ pracownicy służby zdrowia: lekarze, pielęgniarki i pozostali personel zakładów opieki zdrowotnej; ✓ pracownicy pomocy społecznej, pracownicy domów spokojnej starości i innych placówek sprawujących opiekę nad pensjonariuszami zarówno w zakładach opieki stacjonarnej, jak i w domach; ✓ osoby, których praca wymaga wielu kontaktów z ludźmi, np. handlowcy, nauczyciele, opiekunki w przedszkolach i żłobkach; ✓ osoby sprawujące opiekę nad małymi dziećmi (szczególnie opiekujący się dziećmi do 6. miesiąca życia) oraz osobami starszymi lub chorymi przewlekle; ✓ osoby mieszkające wspólnie z chorującymi na choroby zwiększające ryzyko ciężkich powikłań grypy lub opiekujące się takimi chorymi; ✓ osoby przebywające w skupiskach ludzkich (tj. szkoły, internaty, domy dziecka, ośrodki opieki długoterminowej); <p>Szczepionka przeciwko grypie może być podawana przez cały sezon występowania grypy. Najlepiej szczepić jednak na początku sezonu epidemiologicznego, tj. w okresie od września do połowy listopada. W sytuacjach szczególnych podanie szczepionki w późniejszym okresie, nawet po stwierdzeniu zwiększenia częstości zachorowań na grypę w populacji, także jest zalecane.</p> <p>U dorosłych szczepienie wykonuje się w mięsień naramienny lub podskórnie w tę okolice.</p> <p>Odporność poszczepienna rozwija się po około 14 dniach po zaszczepieniu i utrzymuje się przez 6–12 miesięcy.</p> <p>Skuteczność szczepionki przeciwko grypie oceniana jest na 70–90% i zależy od:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ podobieństwa między wirusem krążącym w populacji a zawartym w szczepionce ✓ stanu układu immunologicznego pacjenta ✓ wieku pacjenta. <p>Przeciwwskazania do szczepienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ trwałe: <ul style="list-style-type: none"> ○ układowa reakcja anafilaktyczna po poprzedniej dawce szczepionki (wstrząs anafilaktyczny lub obrzęk jamy ustnej i/lub krtani); ○ układowa reakcja anafilaktyczna na substancje zawarte w szczepionce (białko jaja kurzego) lub na substancje użyte podczas procesu produkcyjnego (antybiotyki aminoglikozydowe); istnieje możliwość szczepienia po konsultacji: w przypadku dzieci – w konsultacyjnych poradniach szczepień, w przypadku osób dorosłych – w poradniach alergologicznych i po ewentualnym leczeniu alergologicznym; |

| Organizacja | Treść rekomendacji |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ✓ czasowe (stany wymagające zachowania szczególnej ostrożności i rozważenia z pacjentem, czy korzyści ze szczepienia przewyższają ryzyko ewentualnych niepożądanych odczynów poszczepiennych): <ul style="list-style-type: none"> ○ ostra choroba o ciężkim lub średnio ciężkim przebiegu, w tym wysoka gorączka; ○ choroba przewlekła niewyrównana lub w stanie zaostrzenia; ○ wstrząs anafilaktyczny w wywiadzie po innej szczepionce lub substancji niewchodzącej w skład szczepionki przeciwko grypie (ryzyko wystąpienia systemowej reakcji anafilaktycznej po szczepieniu jest u takich osób większe niż przeciętnie); <p>Korzyści wynikające z profilaktyki – systematyczna profilaktyka, a przede wszystkim regularne coroczne szczepienia przeciwko grypie, może przynieść:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ zmniejszenie zachorowalności na grypę; ✓ redukcję śmiertelności spowodowanej powikłaniami pogrypowymi; ✓ zmniejszenie potencjalnych skutków społecznych grypy; ✓ zapewnienie lepszego funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej w warunkach epidemii; ✓ ograniczenie skutków ekonomicznych; <p>Motywowanie pacjentów do szczepień – organizacja opieki zdrowotnej w praktyce i charakter pracy lekarza rodzinnego stwarzają doskonałe warunki do walki z grypą i motywowania pacjenta do przeprowadzenia szczepienia. Skutecznej profilaktyce grypy i identyfikacji pacjentów mogących odnieść korzyści ze szczepień, sprzyjają:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ posiadanie stałej listy pacjentów; ✓ wiedza na temat przeszłości chorobowej pacjentów oraz ich aktualnego stanu zdrowia; ✓ aktywna współpraca z pielęgniarką środowiskowo-rodzinną; ✓ znajomość środowiska rodzinnego pacjenta; ✓ oparta na wzajemnym zaufaniu relacja lekarz–pacjent; |
| Rekomendacje zagraniczne | |
| <p>Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP 2018⁴⁰ (Stany Zjednoczone)</p> | <p>Niniejsze rekomendacje dotyczą szczepień przeciwko grypie sezonowej w sezonie 2018/2019.</p> <p>Metodologia: Wytyczne ACIP opracowywane są zgodnie ze spójną metodologią opisaną w publikacji <i>Lee 2018⁴¹</i>. Zgodnie ze wspomnianym źródłem, są one oparte na dowodach naukowych, których jakość oceniana jest w skali GRADE⁴². Grupa robocza, która zbiera, analizuje i przygotowuje informacje naukowe, bierze udział w procesie formułowania rekomendacji oraz w oparciu o zebrane dowody naukowe, prezentuje propozycje rekomendacji. Wspomniane propozycje są następnie zatwierdzane przez członków ACIP większością głosów, a także przez dyrektora CDC. Zatwierdzone rekomendacje publikowane są w MMWR.</p> <p>Wytyczne ACIP w zakresie szczepień przeciwko grypie sezonowej aktualizowane są corocznie. Grupa Robocza ds. Grypy (ACIP <i>Influenza Work Group</i>) raz lub dwa razy w miesiącu, przez cały rok organizuje telekonferencje, na których omawiane są takie zagadnienia jak: nadzór nad zachorowaniami na grypę, efektywność praktyczna i bezpieczeństwo szczepień, poziom wyszczepialności, wykonalność programu szczepień, jego efektywność kosztowa oraz zaopatrzenie w preparaty szczepionkowe. W ramach aktualizacji, pod uwagę brane są dodatkowe publikacje, które ukazały się w okresie jaki upłynął od ostatniej aktualizacji (w tym m.in. rekomendacje i zmiany w zakresie składu preparatów szczepionkowych na dany sezon).</p> |

⁴⁰ Grohskopf, L. A., Sokolow, L. Z., Broder, K. R., Walter, E. B., Fry, A. M., & Jernigan, D. B. (2018). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2018–19 influenza season. *MMWR Recommendations and Reports*, 67(3), 1.

⁴¹ Lee, G., Carr, W., Group, A. E. B. R. W., Reingold, A., Hunter, P., Lee, G., ... & Savoy, M. (2018). Updated Framework for Development of Evidence-Based Recommendations by the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(45), 1271.

⁴² Centers for Disease Control and Prevention. (2012). Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) for HPV Vaccine for Males. Pozyskano z: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/GRADE/hpv-vac-males.html>, dostęp z 25.03.2019.

| Organizacja | Treść rekomendacji |
|-------------|---|
| | <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Dot. populacji ogólnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Rutynowe, coroczne szczepienia przeciwko grypie rekomendowane są wśród wszystkich osób w wieku ≥ 6 m.ż., u których nie występują przeciwwskazania do zaszczepienia.• Należy stosować licencjonowane preparaty szczepionkowe odpowiednie dla wieku (inaktywowane, rekombinowane lub atenuowane).• W przypadku posiadania ograniczonych zasobów, szczepienia należy realizować szczególnie w grupach wysokiego ryzyka powikłań, w tym m.in. w populacji osób w wieku ≥ 50 r.ż.• Szczepienia należy oferować począwszy od końca października. <p><u>Dot. populacji osób powyżej 65 r.ż.:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Osoby ≥ 65 r.ż. mogą otrzymywać jakiegokolwiek dostępne preparaty inactywowane (w standardowej lub zwiększonej dawce, 3- lub 4-walentne, z adiuwantem lub bez) lub rekombinowane.• Wyższą efektywność eksperymentalną wysokodawkowej 3-walentnej szczepionki inactywowanej w porównaniu ze standardową dawką w populacji osób ≥ 65 r.ż. Niemniej jednak podania szczepionki nie należy opóźniać ze względu na chęć znalezienia konkretnego preparatu w sytuacji, gdy dostępny jest inny, odpowiedni dla wieku preparat. <p><u>Dot. warunków podania i przechowywania szczepionek przeciwko grypie sezonowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Preparaty szczepionkowe należy chronić przed słońcem oraz przechowywać w zalecanych przez producenta temperaturach.• Szczepionki należy przechowywać w lodówce, w temperaturze od $+2^{\circ}\text{C}$ do $+8^{\circ}\text{C}$.• Szczepionki, które uległy zamrożeniu należy zutylizować.• Preparatów zawierających jedną dawkę szczepionki nie należy dzielić.• Preparaty wielodawkowe, w okresach między podaniem kolejnej dawki należy przechowywać w warunkach zalecanych przez producenta.• Szczepionek nie należy stosować po upływie daty ważności wskazanej na opakowaniu. <p><i>*Kategorie rekomendacji (na podstawie GRADE):</i></p> <p>A – rekomendacja dotycząca wszystkich osób w danej grupie wiekowej lub grupie ryzyka;</p> <p>B – rekomendacja dla indywidualnych decyzji klinicznych;</p> <p>C – brak rekomendacji/ kwestia nierozwiązana;</p> <p><i>Rodzaj dowodów (na podstawie GRADE):</i></p> <p>1 – RCT lub przytaczające dowody pochodzące z badań obserwacyjnych;</p> <p>2 – RCT zawierające istotne ograniczenia lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych;</p> <p>3 – badania obserwacyjne lub RCT ze znacznymi ograniczeniami;</p> <p>4 – doświadczenie kliniczne i obserwacje, badania obserwacyjne z istotnymi ograniczeniami lub RCT z kilkoma dużymi ograniczeniami.</p> |

| Organizacja | Treść rekomendacji |
|--|---|
| <p>Advisory Committee Statement / National Advisory Committee on Immunization – ACS/NACI 2018⁴³ (Kanada)</p> | <p>Rekomendacje dotyczą szczepień przeciwko grypie w sezonie 2018-2019.</p> <p>Metodologia: W ramach procesu przygotowania niniejszych rekomendacji w odniesieniu do populacji osób w wieku ≥ 65 r.ż., przeprowadzono m.in. przegląd systematyczny literatury NACI 2018⁴⁴, oraz przegląd literatury (w oparciu o metodykę tzw. <i>rapid review</i>) Gemmill 2018⁴⁵.</p> <p>Pierwszy przegląd dotyczył skuteczności eksperymentalnej i praktycznej inaktywowanych, 3-walentnych szczepionek przeciwko grypie (wysokodawkowej szczepionki Fluzone® oraz szczepionki z adiuwantem Flud®) w populacji osób powyżej 65 r.ż. Przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE, Global Health, ProQuest Public Health Database oraz Scopus. W odniesieniu do preparatu z adiuwantem wyszukiwaniem objęto okres od 1 czerwca 2014 r. do 22 marca 2017 r., natomiast w przypadku preparatu wysokodawkowego od 1 stycznia 2012 r. do 22 marca 2017 r. Weryfikacja odnalezionych publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia przeprowadzona została przez dwóch niezależnych badaczy. W sumie do przeglądu włączono 5 badań dot. preparatu wysokodawkowego (poziom dowodów od I do II-2; jakość: dobra*) i 4 badania dot. preparatu z adiuwantem (poziom dowodów: II-2; jakość dowodów od dobrej do słabej*). Jakość metodologiczną badań oceniano zgodnie z Harris 2001⁴⁶.</p> <p>Przegląd literatury Gemmill 2018 przeprowadzono w oparciu o metodykę tzw. <i>rapid review</i> (przygotowaną na podstawie Tricco 2016⁴⁷). Zadane pytanie kliniczne dotyczyło kwestii, „Czy efektywność praktyczna i/lub immunogenność w populacji w wieku ≥ 65 r.ż. różni się w przypadku standardowych dawek szczepionek podjednostkowych (<i>subunit</i>) bez adiuwantów w porównaniu z standardowymi dawkami szczepionek zawierających cząstki wirusa grypy (<i>split</i>) bez adiuwantów?”. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach EMBASE, MEDLINE oraz ClinicalTrials.gov od 2007 r. do października 2017 r. W sumie do analizy włączono 8 badań (w tym m.in. RCT, CCT).</p> <p>Uwaga analityka: Poniżej przedstawiono rekomendacje odnoszące się głównie do populacji powyżej 65 r.ż.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Dot. populacji ogólnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Szczepienia przeciwko grypie rekomendowane są dla wszystkich osób powyżej 6 m.ż., którzy nie posiadają przeciwwskazań do zaszczepienia. • W celu redukcji zachorowalności i umieralności związanej z grypą, programy szczepień powinny skupiać się na populacjach, w których występuje wysokie ryzyko powikłań grypy lub hospitalizacji z jej powodu (w tym m.in. osób powyżej 65 r.ż.). <p><u>Dot. osób powyżej 65 r.ż.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W populacji osób powyżej 65 r.ż., dostępne są preparaty: <ul style="list-style-type: none"> ○ 3-walentne w standardowej dawce, ○ 4-walentne, ○ 3-walentne z adiuwantem (MF59) lub ○ 3-walentne wysokodawkowe. • Na poziomie programowym, NACI rekomenduje stosowanie którejkolwiek z ww. dostępnych w populacji osób ≥ 65 r.ż. szczepionek. W przypadku wysokodawkowej szczepionki 3-walentnej oczekuje się uzyskania lepszej ochrony niż przy zastosowaniu standardowej dawki. Niemniej jednak, ze względu na fakt iż ocena efektywności kosztowej nie była przedmiotem analizy oraz brak jest danych porównujących relatywną efektywność eksperymentalną/praktyczną wysokodawkowej szczepionki 3-walentnej, preparatu z adiuwantem oraz szczepionki 4-walentnej, należy wskazać, że dowody są |

⁴³ An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). (2018). Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2018–2019. Public Health Agency of Canada.

⁴⁴ An Advisory Committee Review National Advisory Committee on Immunization. (2018). Literature Review Update on the Efficacy and Effectiveness of High-Dose (Fluzone® High-Dose) and MF59-Adjuvanted (Flud®) Trivalent Inactivated Influenza Vaccines in Adults 65 Years of Age and Older. Public Health Agency of Canada

⁴⁵ Gemmill, I., & Young, K. (2018). Summary of the NACI literature review on the comparative effectiveness of subunit and split virus inactivated influenza vaccines in older adults. Canada Communicable Disease Report, 44(6), 129-133.

⁴⁶ Harris, R. P., Helfand, M., Woolf, S. H., Lohr, K. N., Mulrow, C. D., Teutsch, S. M., ... & Force, S. T. (2001). Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. American journal of preventive medicine, 20(3), 21-35.

⁴⁷ Tricco, A. C., Zarin, W., Antony, J., Hutton, B., Moher, D., Sherifali, D., & Straus, S. E. (2016). An international survey and modified Delphi approach revealed numerous rapid review methods. Journal of clinical epidemiology, 70, 61-67.

| Organizacja | Treść rekomendacji |
|-------------|--|
| | <p>niewystarczające, aby wydać rekomendację w zakresie stosowania ww. szczepionek na poziomie programowym (Siła rekomendacji: I*).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Na poziomie indywidualnym, dla populacji ≥ 65 r.ż. NACI rekomenduje stosowanie wysokodawkowej szczepionki 3-walentnej (zamiast szczepionki w standardowej dawce). Biorąc pod uwagę rozprzestrzenienie chorób związanych z grypą A(H3N2) oraz dobrej jakości dowody świadczące o wyższej efektywności eksperymentalnej szczepionki wysokodawkowej w porównaniu ze standardową dawką w tej grupie wiekowej (Siła rekomendacji: A*). Dostępne dowody są niewystarczające, aby rekomendować stosowanie szczepionki 3-walentnej z adiuwantem lub 4-walentnej zamiast szczepionki 3-walentnej w standardowej dawce (Siła rekomendacji: I*). <p><u>Dot. sposobu podania i przechowywania szczepionek przeciwko grypie sezonowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W odniesieniu do szczepień przeciwko grypie podawanych domięśniowo, w przypadku osób dorosłych i dzieci powyżej 12 m.ż., zaleca się podanie w mięsień naramienny. • W danym sezonie, szczepienia przypominające nie są wymagane. • Wykonywanie badań serologicznych przed lub po szczepieniu przeciwko grypie sezonowej nie jest konieczne. • Preparaty szczepionkowe powinny być przechowywane w temperaturze od +2°C do +8°C i nie należy ich zamrażać. <p>* <u>Siła rekomendacji dot. szczepień, zgodnie z metodologią NACI:</u></p> <p>A – NACI stwierdza, że istnieją dobrej jakości dowody, aby rekomendować szczepienia;</p> <p>B – NACI stwierdza, że istnieją wystarczające dowody, aby rekomendować szczepienia;</p> <p>C – NACI stwierdza, że istniejące dowody są sprzeczne i nie pozwalają na wydanie rekomendacji za ani przeciw szczepieniom, jednakże na podjęcie ostatecznej decyzji o rekomendacji mogą mieć wpływ inne czynniki;</p> <p>D – NACI stwierdza, że istnieją wystarczające dowody, aby nie rekomendować szczepień;</p> <p>E – NACI stwierdza, że istnieją dobrej jakości dowody, aby nie rekomendować szczepień;</p> <p>I – NACI stwierdza, że nie ma wystarczających dowodów (zarówno ilościowo jak i jakościowo), aby wydać rekomendację, jednakże na podjęcie ostatecznej decyzji mogą mieć wpływ inne czynniki;</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>dobra (good) – badanie (w tym metaanaliza lub przegląd systematyczny), które spełnia wszystkie kryteria dotyczące prawidłowego projektowania badań (ujęte w publikacji Harris 2001⁴⁸);</p> <p>wystarczająca (fair) – badanie (w tym metaanaliza lub przegląd systematyczny), które nie spełnia co najmniej jednego z kryteriów dotyczących prawidłowego projektowania badań (bądź spełnianie przez nie ww. kryteriów nie jest jasne), ale nie ma żadnego „decydującego błędu” („fatal flaw”);</p> <p>słaba (poor) – badanie (w tym metaanaliza lub przegląd systematyczny), które zaprojektowane zostało z co najmniej jednym „decydującym błędem” lub z nagromadzeniem mniejszych błędów, co skutkuje tym, że jego wyniki nie są uznawane za właściwe, aby wydać odpowiednie rekomendacje;</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>I – dowody pochodzące z RCTs;</p> <p>II-1 – dowody pochodzące z badań kontrolowanych bez randomizacji;</p> <p>II-2 – dowody pochodzące z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych, prowadzonych najlepiej w więcej niż jednym ośrodku lub grupie badawczej wykorzystujące kliniczne wskaźniki skuteczności szczepień;</p> <p>II-3 – dowody uzyskane z wielokrotnych szeregów czasowych, z lub bez interwencji, znaczące wyniki pochodzące z niekontrolowanych eksperymentów;</p> <p>III – opinie eksperckie oparte o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz opisy przypadków, raport komisji eksperckich.</p> |

⁴⁸ Harris, R. P., Helfand, M., Woolf, S. H., Lohr, K. N., Mulrow, C. D., Teutsch, S. M., ... & Force, S. T. (2001). Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. American journal of preventive medicine, 20(3), 21-35.

| Organizacja | Treść rekomendacji |
|--|---|
| <p>Australian Government Department of Health - AGDoH 2018⁴⁹ (Australia)</p> | <p>Rekomendacje dotyczą szczepień realizowanych w Australii, w tym m.in. szczepień przeciwko grypie</p> <p>Metodologia: Rekomendacje opracowane zostały przez <i>Australian Technical Advisory Group on Immunisation</i> (ATAGI), w której skład wchodzi m.in. przedstawiciele pielęgniarzek, konsumentów i lekarzy rodzinnych. Pozostałe instytucje biorące udział w przygotowaniu opracowania obejmowały wsparcie techniczne ze strony: <i>National Centre for Immunisation Research & Surveillance of Vaccine Preventable Diseases</i>, <i>National Immunisation Committee and the Communicable Diseases Network Australia</i> oraz <i>National Health and Medical Research Council</i> (NHMRC).</p> <p>Dokonano przeglądu literatury (nie wskazano czy systematycznego) w bazach <i>Medline</i>, <i>Embase</i>, <i>Cochrane Library</i> (w razie potrzeby, w tym: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>, <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>, <i>Methods Studies</i>, <i>Health Technology Assessment Database</i>, <i>NHS Economic Evaluation Database</i>), <i>Cumulated Index Nursing and Allied Health Literature</i> (CINAHL) oraz w razie potrzeby przeszukiwano następujące bazy australijskie: <i>Australasian Medical Index</i>, <i>Australian Public Affairs Information Service</i>, <i>Aboriginal and Torres Strait Islander Health Bibliography</i>, <i>Australian Sport Database</i>, <i>Australian Criminology Database – Health</i>, <i>Drug Database</i>, <i>Health & Society Database</i>, <i>HIV/AIDS Database</i>, <i>Health Collection</i>, <i>Indigenous Collection</i>, <i>Rural and Remote Health Database</i> oraz <i>Science and Geography Education</i>.</p> <p>W wytycznych nie przedstawiono strategii wyszukiwania przeprowadzonego dla poszczególnych szczepionek. Nie odniesiono się również do poziomu dowodów, na podstawie których wydano rekomendacje. Wskazano jedynie, że ATAGI opierała swoje zalecenia na dowodach wysokiej jakości, takich jak dobrze przeprowadzone RCT oraz metaanalizy, jednakże jeżeli nie odnaleziono tego rodzaju dowodów dla danego zagadnienia, odnoszono się do mniej restrykcyjnych badań, takich jak badania kliniczne bez grupy kontrolnej, serie przypadków lub badania obserwacyjne. Opierano się również na innych istotnych rekomendacjach klinicznych, przekładając je na realia australijskie. Jeżeli odnaleziono informacje były niewystarczające, zalecenia opierano na opiniach ekspertów.</p> <p>Wskazano również możliwe ograniczenia w przygotowaniu rekomendacji, w tym m.in.: różnice w opiniach eksperckich, ciągle ukazywanie się nowych publikacji w danym zakresie, złożone problemy związane z praktyką kliniczną⁵⁰.</p> <p>Uwaga analityka: Na dzień zakończenia prac nad przedmiotowym opracowaniem, dostępna była jedynie wersja online niniejszych rekomendacji. Ze względu na tematykę raportu, poniżej przedstawiono jedynie rekomendacje odnoszące się do szczepień przeciwko grypie w populacji osób starszych. Rekomendacje te zostały zaadoptowane przez <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> (RACGP 2018⁵¹), ze wskazaniem, że korzyści wynikające ze szczepień w populacji osób powyżej 65 r.ż. są niewielkie, gdyż zgodnie z danymi uzyskanymi w ramach przeglądu systematycznego <i>Jefferson 2014</i>⁵², aby zapobiec jednemu przypadkowi grypy w populacji osób starszych, zaszczepić przeciwko grypie należałoby 71 osób z populacji ogólnej.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Dot. populacji ogólnej:</u> Coroczne szczepienia przeciwko grypie rekomendowane są wśród wszystkich osób ≥ 6 r.ż.</p> <p><u>Dot. populacji powyżej 65 r.ż.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Osobom dorosłym w wieku ≥ 65 r.ż. silnie rekomenduje się wykonywanie corocznych szczepień przeciwko grypie przy użyciu szczepionki wysokodawkowej lub szczepionki z adiuwantem. • W przypadku osób powyżej 65 r.ż. zaleca się stosowanie preparatu 3-walentnego zamiast 4-walentnego. |

⁴⁹ Australian Technical Advisory Group on Immunization. (2018). Australian Immunisation Handbook, Australian Government Department of Health. Pozyskano z: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/>, dostęp z 22.03.2019.

⁵⁰ Australian Government Department of Health. (2018). Australian Immunization Handbook. Development of the Handbook. Pozyskano z: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/about-the-handbook/development-of-the-handbook>, dostęp z 03.10.2018.

⁵¹ Royal Australian College of General Practitioners. (2018). Guidelines for preventive activities in general practice. 9th edition.

⁵² Jefferson, T., Di Pietrantonj, C., Rivetti, A., et.al. (2014). Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD001269.

| | |
|--|---|
| <p>National Institute for Health and Care Excellence – NICE 2018⁵³ (Wielka Brytania)</p> | <p>Niniejsza rekomendacja dotyczy sposobów zwiększenia poziomu wyszczepialności przy użyciu darmowej szczepionki przeciwko grypie wśród grup kwalifikujących się do szczepień (<i>eligible groups</i>)*. Opisuje ona sposoby zwiększenia świadomości oraz wykorzystania różnych możliwości w POZ i AOS celem zidentyfikowania osób, które powinny być zachęcane do szczepienia.</p> <p>*grupy kwalifikujące się do szczepień (<i>eligible groups</i>):</p> <ul style="list-style-type: none">• dzieci i dorośli w przedziale wiekowym od 6. m.ż. do 64. r.ż. z grup ryzyka;• kobiety w ciąży;• osoby otrzymujące zasilek opiekuńczy;• osoby, które są głównym nieformalnym opiekunem osoby starszej lub niepełnosprawnej (której dobro może być zagrożone, jeśli opiekun zachoruje); <p>Metodologia: rekomendacja przygotowana zgodnie z dokumentem <i>Developing NICE guidelines: the manual</i>⁵⁴, panel ekspercki opracowuje wytyczne na podstawie najlepszych dostępnych dowodów w danym zakresie tematycznym.</p> <p>Rekomendacja:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Multikomponentowe podejście:<ul style="list-style-type: none">• należy wykorzystywać multikomponentowe podejście celem rozwijania i wdrażania programów ukierunkowanych na zwiększenie wyszczepialności, należy łączyć przedstawione poniżej rekomendacje wpływając zarówno na popyt (np. podnoszenie świadomości wśród osób kwalifikujących się do szczepień, przedstawianie powodów, dla których szczepienia są korzystne), jak i podaż (np. stwarzanie większej liczby okazji do szczepień – m.in. oferowanie szczepień przez specjalistów);• dostawcy szczepionek przeciwko grypie powinni współpracować z innymi agencjami, celem opracowania programów ukierunkowanych na zwiększenie wyszczepialności (np. poprzez wyznaczenie lidera zespołu do zarządzania programem);2. Podnoszenie świadomości:<p><u>Podnoszenie świadomości wśród personelu medycznego i pracowników opieki społecznej</u> (rekomendacje kierowane do edukatorów, przedstawicieli organizacji, przełożonych)</p><ul style="list-style-type: none">• Należy edukować personel medyczny oraz pracowników opieki społecznej, którzy mają kontakt z osobami, z grup kwalifikujących się do szczepień, w zakresie szczepień przeciwko grypie. Dotyczy to:<ul style="list-style-type: none">✓ osób pracujących w przychodniach lekarskich oraz aptekach;✓ pracowników szpitali AOS, pracujących m.in. w klinikach dla dzieci przewlekle chorych, na oddziałach onkologicznych;✓ pracowników opieki społecznej, którzy mogą mieć kontakt z opiekunami lub innymi grupami osób kwalifikujących się do szczepień; może to obejmować wizyty domowe czy oceny potrzeb indywidualnych;• Należy zapewnić, aby następujące zakresy tematyczne były częścią programu edukacyjnego dot. szczepień przeciwko grypie skierowanego do personelu medycznego oraz pracowników opieki społecznej (w szczególności osób mających bezpośredni kontakt z osobami należącymi do grup kwalifikujących się do szczepień):<ul style="list-style-type: none">✓ osoby należące do grup kwalifikujących się do darmowych szczepień oraz miejsca, w których wykonuje się wspomniane szczepienia;✓ korzyści wynikające ze szczepień wśród osób należących do grup wysokiego ryzyka zakażenia wirusem grypy, powikłań grypy |
|--|---|

⁵³ National Institute for Health and Care Excellence (2018). Flu vaccination: increasing uptake (NG103). Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng103>, dostęp z 25.03.2019.

⁵⁴ National Institute for Health and Care Excellence (2014). Developing NICE guidelines: the manual. Process and methods [PMG20]. Ostatnia aktualizacja – październik 2018. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/introduction-and-overview#main-stages-of-guideline-development>, dostęp z 10.01.2019.

| | |
|--|---|
| | <p>(np. osoby z immunosupresją, przewlekłą chorobą wątroby lub chorobą neurologiczną);</p> <ul style="list-style-type: none">✓ korzyści ze szczepień przeciwko grypie wśród personelu medycznego i pracowników opieki społecznej;✓ transmisja wirusa grypy;✓ istotne wytyczne oraz definicje z omawianego zakresu (np. definiowanie grup kwalifikujących się do szczepień);✓ sposoby podawania szczepionki dzieciom i dorosłym;✓ dowody popierające bezpieczeństwo oraz skuteczność szczepionek przeciwko grypie; <ul style="list-style-type: none">• Należy wyjaśnić personelowi medycznemu oraz pracownikom opieki społecznej w jaki sposób mogą:<ul style="list-style-type: none">✓ identyfikować osoby, które kwalifikują się do szczepień np. za pomocą rejestrów wydawania leków, dokumentacji lekarza rodzinnego;✓ najlepiej wykorzystywać możliwości podnoszenia świadomości nt. szczepień oraz oferować szczepienia przeciwko grypie osobom kwalifikującym się do nich – kobietom w ciąży podczas wizyt przedporodowych, osobom kwalifikującym się do szczepień podczas wizyt u lekarza pierwszego kontaktu, innych spotkań z personelem medycznym, odwiedzania aptek w celu zasięgnięcia porad zdrowotnych;• Personel medyczny oraz pracownicy opieki społecznej, którzy mają bezpośredni kontakt z osobami należącymi do grup kwalifikujących się do szczepień (np. pielęgniarki, położne, farmaceuci) powinni:<ul style="list-style-type: none">✓ mieć uwzględnione szkolenia dot. grypy oraz szczepień przeciwko grypie w ramach ich planu ciągłego rozwoju zawodowego;✓ być w stanie udzielić odpowiednich informacji odnośnie ryzyka oraz korzyści wynikających ze szczepienia przeciwko grypie, a także potrafić w stosowny sposób zaoferować szczepienie i wykonać je; <p><u>Podnoszenie świadomości wśród grup kwalifikujących się do szczepień (rekomendacje kierowane do dostawców szczepionek przeciwko grypie)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• należy podnosić świadomość w zakresie dostępności darmowych szczepień przeciwko grypie wśród osób należących do grup kwalifikujących się do ww. szczepień – najlepiej przed rozpoczęciem sezonu na szczepienia przeciwko grypie, który zaczyna się we wrześniu (optymalnie – przed końcem grudnia);• należy rozważyć współpracę z różnymi organizacjami (np. wolontariackimi) celem podnoszenia świadomości nt. szczepień przeciwko grypie wśród grup kwalifikujących się do ww. szczepień (a także wśród ich rodziców, opiekunów, jeśli jest to istotne);• osobom należącym do grup kwalifikujących się do szczepień przeciwko grypie (ich rodzicom, opiekunom, jeśli jest to istotne) należy udzielić krótkiej porady lub krótkiej interwencji (może ona obejmować m.in. dyskusję, negocjacje, zachętę, z lub bez dodatkowych materiałów w formie pisemnej czy dalszej obserwacji) dot. istotności omawianych szczepień. Należy wyjaśnić, że dana osoba może otrzymać darmowe szczepienie przeciwko grypie oraz przedstawić powody, dla których ww. szczepienie jest jej oferowane (należy posługiwać się w tym czasie słownictwem zrozumiałym dla rozmówcy). Następujące kwestie powinny zostać wyjaśnione:<ul style="list-style-type: none">✓ w jaki sposób można zakazić się wirusem grypy;✓ jak poważa grypa oraz jej konsekwencje potrafią być (jasne wskazanie, że grypa nie jest tylko „ciężkim przeziębieniem”);✓ informacje nt. tego, że grypa może dotyczyć każdego, ale w przypadku osób ze schorzeniami przewlekłymi, skutki zakażenia wirusem grypy mogą pogorszyć ww. schorzenia (nawet jeśli postępowanie prowadzone jest w sposób poprawny i pacjenci na ogół czują się dobrze);✓ fakt, że szczepienia przeciwko grypie są bezpieczne;✓ fakt, że szczepienie przeciwko grypie jest najlepszym sposobem na ochronę przed zakażeniem się wirusem grypy lub rozprzestrzenianiem się grypy; |
|--|---|

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">✓ pacjenci powinni zaszczepić się jak najszybciej, aby zmaksymalizować swoją ochronę podczas sezonu grypowego;✓ obalenie mitów odnośnie szczepień przeciwko grypie;✓ potrzeba poddawania się szczepieniom corocznie; <ul style="list-style-type: none">• należy udzielić informacji odnośnie godzin otwarcia oraz lokalizacji punktów szczepień (w tym usługi świadczone w nagłych wypadkach, apteki);• w przypadku osób z grup kwalifikujących się do szczepienia należy uwzględnić informacje odnośnie szczepień przeciwko grypie w innych wiadomościach z zakresu zdrowia lub istniejących programach promujących zdrowie, ukierunkowanych na szczepienia; <p>3. Oferowanie szczepień:</p> <ul style="list-style-type: none">• w okresie sezonu grypowego należy wykorzystywać każdą okazję, aby identyfikować osoby z grup kwalifikujących się do szczepień oraz oferować im szczepienie przeciwko grypie. Może to obejmować:<ul style="list-style-type: none">✓ osoby rejestrujące się do lekarza pierwszego kontaktu;✓ kobiety od chwili potwierdzenia ciąży;✓ osoby z nowo rozpoznanymi schorzeniami, które mogą kwalifikować ich do grup ryzyka lub osoby z BMI wynoszącym ≥ 40;✓ osoby korzystające z opieki ambulatoryjnej, okołoporodowej oraz osoby należące do ośrodków terapii uzależnień (alkohol, narkotyki);✓ osoby (w tym dzieci/młodzież od 6. m.ż. do 17. r.ż.) należące do grup ryzyka w ramach rutynowych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu, korzystające z opieki ambulatoryjnej, innych usług z zakresu szczepień;✓ osoby odwiedzające apteki w celu uzyskania porady zdrowotnej;✓ osoby z grup ryzyka, które przebywają w szpitalu;✓ osoby, z grup kwalifikujących się do szczepień, w przypadku których prowadzone są wizyty domowe w ramach opieki zdrowotnej;• należy nawiązywać, a następnie wykorzystywać kontakty z różnymi organizacjami (np. wolontariackimi) celem identyfikacji osób z grup kwalifikujących się do szczepień, które nie zostały zaszczepione. Może to dotyczyć ośrodków terapii uzależnień, organizacji których działania ukierunkowane są na osoby bezdomne;• osobom, z grup kwalifikujących się do szczepienia przeciwko grypie należy zapewnić wiele okazji oraz ścieżek ukierunkowanych na wykonanie szczepienia – w czasie oraz lokalizacji dogodnej dla pacjenta (apteki, przychodnie, w przypadku występowania choroby przewlekłej – regularnie odwiedzane kliniki);• należy rozważyć udzielanie świadczenia w ramach POZ w porach wieczorowych lub weekendowych, uwzględniając apteki, celem umożliwienia przeprowadzenia szczepień przeciwko grypie osobom, które mogą mieć trudności z poddaniem się szczepieniu w innym czasie;• należy zapewnić aby w danym lokalu dostępna była odpowiednia liczba szczepionek – istotne jest zidentyfikowanie grup kwalifikujących się do szczepień (przy użyciu systemów klinicznych) oraz opracowanie wymagań dot. dostaw, przy uwzględnieniu wyszczepialności większej niż w poprzednim sezonie; <p>4. Zwiększenie wyszczepialności wśród osób z grup kwalifikujących się do szczepień przeciwko grypie w ramach POZ i AOS:</p> <p><u>POZ</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Dzieci oraz dorosłych z grup kwalifikujących się do szczepień przeciwko grypie należy informować o wspomnianych szczepieniach oraz zapraszać na nie podczas interakcji prowadzonych w sposób bezpośredni (twarzą-w-twarz, <i>face-to-face</i>) przy każdej pojawiającej się okazji;• Podczas zapraszania na szczepienie:<ul style="list-style-type: none">✓ należy zapewnić, aby zaproszenie pochodziło od przedstawiciela personelu medycznego, który jest znany pacjentowi (m.in. lekarz, pielęgniarka, położna, farmaceuta); |
|--|--|

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">✓ powinno być ono dostosowane do danej osoby – uwzględniając ciężę lub występujące czynniki ryzyka;✓ należy przedstawić informacje odnośnie ryzyka wiążącego się z brakiem wykonania szczepienia;✓ należy uwzględnić wiadomości o charakterze edukacyjnym, ukierunkowane na pokonanie barier w odniesieniu do akceptacji propozycji poddania się szczepieniu; <ul style="list-style-type: none">• Należy wykorzystywać pisemne przypomnienia (smsy, listy, emaile), rozmowy telefoniczne, media społecznościowe lub kombinacje ww. metod w celu kontaktu z osobami z grup kwalifikujących się do szczepień;• W przypadku zaproszeń oraz przypomnień z wykorzystaniem mediów cyfrowych:<ul style="list-style-type: none">✓ należy dołączyć link do dalszych informacji oraz sprawdzonych stron internetowych wraz z zapewnieniem danej osobie możliwości zadawania kolejnych pytań;✓ należy namawiać do umówienia się na wizytę online (np. dołączając stosowane hiperłącze);✓ należy zachęcać do pozyskiwania dalszych informacji w sytuacjach kontaktu twarzą-w-twarz (np. z farmaceutą); <p><u>AOS</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Należy rozważyć prowadzenie szczepień przeciwko grypie podczas rutynowych wizyt w klinikach specjalistycznych, w przypadku osób które należą do grup wysokiego ryzyka wystąpienia grypy lub jej komplikacji (np. osoby z immunosupresją, przewlekłą chorobą wątroby lub chorobą neurologiczną, kobiety w ciąży);• Gdy nadarzy się okazja (np. rutynowe wizyty w szpitalu), należy zidentyfikować osoby, które należą do grup ryzyka lecz nie zostały zaszczepione oraz zaoferować im szczepienie;• Podczas oferowania szczepienia przeciwko grypie:<ul style="list-style-type: none">✓ jeśli jest to możliwe propozycja wykonania szczepienia powinna zostać złożona podczas kontaktu bezpośredniego (twarzą-w-twarz, <i>face-to-face</i>);✓ należy wykorzystywać pozytywne przesłanie podczas zachęcania do szczepienia;✓ należy dostosować przekazywane informacje do sytuacji danej osoby – uwzględniając ciężę lub występujące czynniki ryzyka, należy uwzględnić ryzyko płynące z nieszczepienia się;✓ należy upewnić się, aby przekazywana informacja była prosta, łatwa do przeczytania (jeśli ma formę pisemną) oraz przedstawiała spójny komunikat dot. grypy oraz szczepień przeciwko grypie;✓ należy zapewnić, aby szczepienie oferowane było przez osobę znaną pacjentowi (m.in. położna, konsultant z przychodni, do której pacjent należy);✓ zaszczepienie się powinno być łatwe – można to osiągnąć np. poprzez zaoferowanie oraz wykonanie szczepienia podczas tej samej wizyty; <p>5. Audyt, monitorowanie oraz informacje zwrotne:</p> <ul style="list-style-type: none">• Personel medyczny powinien aktualizować dane pacjentów oraz zapewnić odpowiedni poziom ich szczegółowości, aby móc zidentyfikować osoby, które nie zostały zaszczepione a kwalifikują się do szczepień przeciw grypie w danym sezonie;• Należy rejestrować oraz przechowywać następujące dane:<ul style="list-style-type: none">✓ powód zakwalifikowania się do szczepienia;✓ liczba osób zaproszonych na szczepienie oraz liczba osób ponownie zaproszonych na szczepienie;✓ warunki udzielania szczepień (lekarz pierwszego kontaktu, przychodnia, apteka, warunki opieki okołoporodowej);✓ osoby, które odmówiły szczepienia oraz powody ww. odmowy;• Należy wypracować wspólne podejście w zakresie wymiany informacji z lekarzami pierwszego kontaktu w odniesieniu do szczepień przeciwko |
|--|---|

| | |
|---|---|
| | <p>grypie wykonywanych poza przychodnią, do której należy dana osoba (np. przez pielęgniarkę szkolną, w przychodni diabetologicznej). Należy dążyć do terminowego, dokładnego oraz spójnego rejestrowania statusu zaszczepienia w dokumentacji medycznej – ma to służyć zapewnieniu, że wszystkie szczepienia są uwzględnione w danych dot. wyszczepialności, a także aby uniknąć marnowania zasobów na zachęcanie do niepotrzebnych wizyt lub powielania szczepień.</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy wykorzystywać systemy audytu i monitorowania, aby zapewnić dostawcom szczepionek przeciwko grypie regularne informacje zwrotne nt. postępów organizacyjnych w kontekście celów realizowanych przez cały okres szczepień. Należy z nich korzystać także, aby przejrzeć wcześniejsze działania i wpływ na wyszczepialność oraz móc stworzyć plany i ustalić priorytety na kolejny sezon. |
| <p>World Health Organization – WHO 2019⁵⁵</p> | <p>Niniejsza rekomendacja dotyczy Ogólnoświatowej Strategii Walki z Grypą na lata 2019-2030 zaproponowanej przez Światową Organizację Zdrowia.</p> <p>Grypa jest poważnym ogólnoświatowym zagrożeniem dla zdrowia, które oddziałuje na wszystkie kraje: co roku szacuje się liczbę przypadków na 1 miliard, z czego 3-5 milionów to przypadki ciężkie, a liczbę zgonów spowodowanych przyczynami powiązanych z grypą na od 290 tys. do 650 tys. We współczesnym, silnie skomunikowanym świecie wystąpienie następnej pandemii jest kwestią nie „czy”, a „kiedy”. Ciężka pandemia jest uznawana przez wielu ekspertów jako potencjalnie najbardziej druzgoczące zagrożenie dla światowego zdrowia z daleko idącymi konsekwencjami.</p> <p>Wizja:</p> <p>Osiągnąć jak najwyższy możliwy poziom zapobiegania, kontroli i ochrony zdrowia wszystkich ludzi w walce z grypą.</p> <p>Cele:</p> <ol style="list-style-type: none"> Zredukować skutki sezonowej grypy. Zminimalizować ryzyko związane z grypą odzwierzęcą. Złagodzić skutki grypy pandemicznej. <p>Wyniki wysokiego poziomu:</p> <ol style="list-style-type: none"> Lepsze globalne narzędzia: skoncentrowany, oparty na konsensusie plan prowadzi do jakościowo lepszych badań, innowacji i dostępności nowych i udoskonalonych narzędzi do zapobiegania, wykrywania, kontroli i leczenia grypy. Większy potencjał krajów: każdy kraj realizuje z wysokim priorytetem program przeciwko grypie opierając się na dowodach naukowych; program ten jest zoptymalizowany pod kątem potrzeb danego kraju; program ten przyczynia się do tworzenia narodowej i światowej gotowości, reagowania i utrzymania bezpieczeństwa zdrowotnego. <p>Cele strategiczne i podejmowane działania:</p> <ol style="list-style-type: none"> Promować badania i innowacje, aby odnosić się do niezaspokojonych nadal potrzeb zdrowia publicznego <ol style="list-style-type: none"> Promować badania i innowacje dla poprawionych i nowych metod diagnostycznych, szczepień i terapii przeciwko grypie Promować badania operacyjne przeciwko grypie polegające na zapobieganiu, kontroli i dostarczaniu programów. Promować badania, aby lepiej zrozumieć właściwości wirusa i czynniki gospodarza, które napędzają skutki oddziaływania wirusa Wzmacniać ogólnoświatowy program nadzoru gryp, jej monitorowania i wykorzystania danych <ol style="list-style-type: none"> Wzmacniać, integrować i rozszerzać nadzór wirologiczny i nad chorobami |

⁵⁵ World Health Organization. (2019). Global Influenza Strategy 2019–2030. ISBN 978-92-4-151532-0. Pozyskano z <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf>, dostęp z 04.04.2019.

| | |
|--|--|
| | <p>b. Tworzyć silne naukowe podstawy dla zrozumienia skutków grypy</p> <p>c. Rozwijać strategie wydajnej komunikacji dotyczącej grypy pomiędzy wieloma sektorami i interesariuszami</p> <p>3. Rozszerzyć programy i strategie zapobiegania sezonowej grypie, aby chronić najbardziej wrażliwych na jej skutki</p> <p>a. Włączać działania niefarmaceutyczne do programów zapobiegania i kontroli</p> <p>b. Projektować i implementować strategie oraz programy szczepień oparte na dowodach naukowych w celu ograniczenia rozprzestrzeniania i ciężaru choroby</p> <p>c. Projektować i implementować strategie oraz programy leczenia, aby zmniejszyć zapadalność i śmiertelność</p> <p>4. Wzmocnić przygotowanie i gotowość do działania na wypadek pandemii grypy, aby czynić świat bezpieczniejszym</p> <p>a. Poprawiać narodowe, regionalne i ogólnoswiatowe planowanie, aby umożliwić szybkie i wydajne reagowanie na wypadek wystąpienia pandemii</p> <p>Poniżej przedstawiono aktualizowane corocznie, najnowsze zalecenia WHO z 2019^{56,57} dotyczące składu antygenowego szczepionek przeciwko grypie. Jest ono częścią długofalowego programu przeciwdziałania zachorowaniom na grypę (WHA, 2003⁵⁸).</p> <p>Metodologia: opracowano zgodnie z <i>A Description of the Process of Seasonal and H5N1 Influenza Vaccine Virus Selection and Development</i>⁵⁹.</p> <p>Rekomendacja:</p> <p>Rekomenduje się, aby czterowalentne szczepionki przeznaczone do stosowania w sezonie grypy 2019-2020 na półkuli północnej zawierały następujące szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none">• wirus A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-podobny,• wirus A/Kansas/14/2017 (H3N2)-podobny,• wirus B/Colorado/06/2017-podobny (linia B/Victoria/2/87),• wirus B/Phuket/3073/2013-podobny (linia B/Yamagata/16/88). <p>Zaleca się, aby komponentą wirusa grypy rodzaju B w trójwalentnych szczepionkach do stosowania w sezonie grypy 2019-2020 na półkuli północnej był wirus B/Colorado/06/2017-podobny.</p> |
|--|--|

⁵⁶ World Health Organization. (2019). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2019-2020 northern hemisphere influenza season. Pozyskano z: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201902_recommendation.pdf, dostęp 04.04.2019.

⁵⁷ World Health Organization. (2019). Addendum to the recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2019–2020 northern hemisphere influenza season. Pozyskano z: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201902_recommendation_addendum.pdf, dostęp z 03.04.2019.

⁵⁸ World Health Assembly. (2003). Prevention and control of influenza pandemics and annual epidemics. http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA56/ea56r19.pdf, dostęp z 04.04.2019.

⁵⁹ A Description of the Process of Seasonal and H5N1 Influenza Vaccine Virus Selection and Development. Pozyskano z: http://apps.who.int/gb/pip/pdf_files/Fluvaccvirusselection.pdf, dostęp z 19.03.2019.

Podsumowanie odnalezionych rekomendacji:

- Rutynowe, coroczne szczepienia przeciwko grypie rekomendowane są wśród wszystkich osób w wieku ≥ 6 m.ż., u których nie występują przeciwwskazania do zaszczepienia (ACIP 2018; ACSt/NACI 2018; AGDoH 2018). NICE wskazuje na populację osób w przedziale wiekowym 6. m.ż. – 64. r.ż. należących do grup ryzyka (NICE 2018).
 - Wśród czynników wpływających na ryzyko zakażenia wirusem grypy i wystąpienia powikłań wymienia się: stan immunologiczny pacjenta wynikający z naturalnej odporności i/lub z zastosowanego szczepienia przeciwgrypowego, ogólny stan zdrowia pacjenta zależny od przeszłości chorobowej oraz aktualnego stanu organizmu, wiek pacjenta, a także status ekonomiczny i społeczny (stan odżywienia, przemęczenie, stan psychiczny, warunki mieszkaniowe, narażenie na stres i inne) (KLRwP 2016).
 - Zastosowanie szczepionki przeciwgrypowej, która zawiera antygeny różnych szczepów wirusa grypy jest najlepszym sposobem uniknięcia zakażenia wirusem grypy (KLRwP 2016).
 - Szczepionka przeciwko grypie może być podawana przez cały sezon występowania grypy – najlepiej szczepić jednak na początku sezonu epidemiologicznego, tj. w okresie od września do połowy listopada (KLRwP 2016).
 - Osoby powyżej 65. r.ż. wskazywane są jako jedna z populacji wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań i hospitalizacji z powodu grypy, w której szczepienia są szczególnie zalecane (ACIP 2018; ACSt/NACI 2018; AGDoH 2018, KLRwP 2016).
 - W odniesieniu do zalecanych preparatów szczepionkowych, w przypadku osób powyżej 65. r.ż. wymienia się szczepionki:
 - 3-walentne w standardowej dawce (ACIP 2018; ACSt/NACI 2018) lub wysokodawkowe (ACIP 2018; ACSt/NACI 2018; AGDoH 2018) (ze szczególnym uwzględnieniem preparatów wysokodawkowych [ACIP 2018; ACSt/NACI 2018])
 - 3-walentne z adiuwantem (ACIP 2018; ACSt/NACI 2018; AGDoH 2018) lub bez (ACIP 2018)
 - 4-walentne (ACIP 2018, ACSt/NACI 2018).
 - Skuteczność szczepionki przeciwko grypie oceniana jest na 70–90%, zależąc od: podobieństwa między wirusem krążącym w populacji a zawartym w szczepionce, stanu układu immunologicznego pacjenta oraz wieku pacjenta (KLRwP 2016).
 - Przeciwwskazania do szczepień podzielić można na trwałe oraz czasowe. Wśród przeciwwskazań trwałych wyróżnia się:
 - układową reakcję anafilaktyczną po poprzedniej dawce szczepionki (wstrząs anafilaktyczny lub obrzęk jamy ustnej i/lub krtani);
 - układową reakcję anafilaktyczną na substancje zawarte w szczepionce (białko jaja kurzego) lub na substancje użyte podczas procesu produkcyjnego (antybiotyki aminoglikozydowe) – istnieje możliwość szczepienia po konsultacji: w przypadku osób dorosłych – w poradniach alergologicznych i po ewentualnym leczeniu alergologicznym;
- Wśród przeciwwskazań czasowych wyróżnia się:
- ostrą chorobę o ciężkim lub średnio ciężkim przebiegu (w tym wysoka gorączka);
 - chorobę przewlekłą niewyrównaną lub w stanie zaostrzenia;
 - wstrząs anafilaktyczny w wywiadzie po innej szczepionce lub substancji niewchodzącej w skład szczepionki przeciwko grypie (KLRwP 2016);
- Systematyczna profilaktyka – a przede wszystkim regularne coroczne szczepienia przeciwko grypie – może przynieść: zmniejszenie zachorowalności na grypę, redukcję śmiertelności spowodowanej powikłaniami pogrypowymi, zmniejszenie potencjalnych skutków społecznych grypy, zapewnienie lepszego funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej w warunkach epidemii, ograniczenie skutków ekonomicznych (KLRwP 2016).
 - Należy edukować personel medyczny (osoby pracujące w przychodniach lekarskich, aptekach, pracowników szpitali AOS) oraz pracowników opieki społecznej, którzy mają kontakt z osobami, z grup kwalifikujących się do szczepień, odnośnie szczepień przeciwko grypie. Częścią programu edukacyjnego powinny być następujące zakresy tematyczne:
 - ✓ osoby należące do grup kwalifikujących się do darmowych szczepień oraz miejsca, w których wykonuje się ww. szczepienia;

- ✓ korzyści wynikające ze szczepień wśród osób należących do grup wysokiego ryzyka zakażenia wirusem grypy, powikłań grypy;
 - ✓ korzyści ze szczepień przeciwko grypie wśród personelu medycznego i pracowników opieki społecznej;
 - ✓ transmisja wirusa grypy;
 - ✓ istotne wytyczne oraz definicje z omawianego zakresu (np. definiowanie grup kwalifikujących się do szczepień);
 - ✓ sposoby podawania szczepionki dzieciom i dorosłym;
 - ✓ dowody popierające bezpieczeństwo oraz skuteczność szczepionek przeciwko grypie (NICE 2018).
- Personel medyczny oraz pracownicy opieki społecznej, którzy mają bezpośredni kontakt z osobami należącymi do grup kwalifikujących się do szczepień (np. pielęgniarki, położne, farmaceuci) powinni mieć uwzględnione szkolenia dot. grypy oraz szczepień przeciwko grypie w ramach ich planu ciągłego rozwoju zawodowego. W wyniku ich przeprowadzenia powinni natomiast być w stanie udzielić odpowiednich informacji odnośnie ryzyka oraz korzyści wynikających z zaszczepienia przeciwko grypie, a także potrafić w stosowny sposób zaoferować i wykonać szczepienie (NICE 2018).
 - Należy podnosić świadomość w zakresie dostępności darmowych szczepień przeciwko grypie wśród osób należących do grup kwalifikujących się do ww. szczepień – najlepiej przed rozpoczęciem sezonu na szczepienia przeciwko grypie. Ww. osobom należy udzielić krótkiej porady lub krótkiej interwencji (może ona obejmować m.in. dyskusję, negocjacje, zachętę, z lub bez dodatkowych materiałów w formie pisemnej czy dalszej obserwacji) dot. istotności omawianych szczepień. Poruszane zagadnienia powinny dotyczyć następujących kwestii:
 - ✓ w jaki sposób można zakazić się wirusem grypy oraz jak poważa grypa i jej konsekwencje potrafią być;
 - ✓ informacje nt. tego, że grypa może dotyczyć każdego, ale w przypadku osób ze schorzeniami przewlekłymi, skutki zakażenia wirusem grypy mogą dodatkowo pogorszyć stan danej osoby;
 - ✓ fakt, że szczepienia przeciwko grypie są bezpieczne;
 - ✓ fakt, że szczepienie przeciwko grypie jest najlepszym sposobem na ochronę przed zakażeniem się wirusem grypy lub rozprzestrzenianiem się grypy;
 - ✓ potrzeba poddawania się szczepieniom corocznie oraz informacja, że pacjenci powinni zaszczepić się jak najszybciej, aby zmaksymalizować swoją ochronę podczas sezonu grypowego;
 - ✓ obalenie mitów odnośnie szczepień przeciwko grypie (NICE 2018).
 - W okresie sezonu grypowego należy wykorzystywać każdą okazję, aby identyfikować osoby należące do grup kwalifikujących się do szczepień oraz oferować im szczepienie przeciwko grypie. Może to obejmować:
 - ✓ osoby rejestrujące się do lekarza pierwszego kontaktu;
 - ✓ osoby z nowo rozpoznanymi schorzeniami, które mogą kwalifikować ich do grup ryzyka lub osoby z BMI wynoszącym ≥ 40 ;
 - ✓ osoby korzystające z opieki ambulatoryjnej oraz osoby należące do ośrodków terapii uzależnień (alkohol, narkotyki);
 - ✓ osoby należące do grup ryzyka w ramach rutynowych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu, korzystające z opieki ambulatoryjnej;
 - ✓ osoby odwiedzające apteki w celu uzyskania porady zdrowotnej;
 - ✓ osoby z grup ryzyka, które przebywają w szpitalu;
 - ✓ osoby, z grup kwalifikujących się do szczepień, w przypadku których prowadzone są wizyty domowe w ramach opieki zdrowotnej (NICE 2018).
 - Skutecznej profilaktyce grypy i identyfikacji pacjentów mogących odnieść korzyści ze szczepień, sprzyjają: posiadanie stałej listy pacjentów, wiedza na temat przeszłości chorobowej pacjentów oraz ich aktualnego stanu zdrowia, aktywna współpraca z pielęgniarką środowiskowo-rodzinną, znajomość środowiska rodzinnego pacjenta, oparta na wzajemnym zaufaniu relacja lekarz–pacjent (KLRwP 2016).
 - Osobom, z grup kwalifikujących się do szczepienia przeciwko grypie należy zapewnić wiele okazji oraz ścieżek ukierunkowanych na wykonanie szczepienia – w czasie oraz lokalizacji dogodnej dla pacjenta (apteki, przychodnie, w przypadku występowania choroby przewlekłej – regularnie odwiedzane kliniki). Należy rozważyć udzielanie świadczenia w ramach POZ w porach wieczorowych

lub weekendowych (uwzględniając apteki) celem umożliwienia przeprowadzenia szczepień przeciwko grypie osobom, które mogą mieć trudności z poddaniem się szczepieniu w innym czasie. Należy zapewnić aby w danym lokalu dostępna była odpowiednia liczba szczepionek (NICE 2018).

- W odniesieniu do szczebla POZ, dorosłych z grup kwalifikujących się do szczepień przeciwko grypie należy informować o ww. szczepieniach oraz zapraszać na nie podczas interakcji prowadzonych w sposób bezpośredni (twarzą-w-twarz, *face-to-face*) przy każdej pojawiającej się okazji. Podczas zapraszania na szczepienie należy zapewnić przede wszystkim aby: zaproszenie pochodziło od przedstawiciela personelu medycznego, który jest znany pacjentowi (m.in. lekarz, pielęgniarka, położna, farmaceuta), było ono dostosowane do danej osoby (uwzględniając np. występujące czynniki ryzyka), przedstawione zostały inf. odnośnie ryzyka wiążącego się z brakiem wykonania szczepienia (NICE 2018).
- Należy wykorzystywać pisemne przypomnienia (smsy, listy, emaile), rozmowy telefoniczne, media społecznościowe lub kombinacje ww. metod w celu kontaktu z osobami z grup kwalifikujących się do szczepień (NICE 2018).
- W odniesieniu do szczebla AOS, w przypadku osób które należą do grup wysokiego ryzyka wystąpienia grypy lub jej komplikacji, należy rozważyć prowadzenie szczepień przeciwko grypie podczas rutynowych wizyt w klinikach specjalistycznych, (np. osoby z immunosupresją, przewlekłą chorobą wątroby lub chorobą neurologiczną, kobiety w ciąży). Gdy nadarza się okazja (np. rutynowe wizyty w szpitalu), należy zidentyfikować osoby, które należą do grup ryzyka lecz nie zostały zaszczepione oraz zaoferować im szczepienie (NICE 2018).

5. Opinie ekspertów klinicznych

<Przedstawić opinie ekspertów, jeśli takie otrzymano>

W toku prac analitycznych nad niniejszym raportem zwrócono się do 16 ekspertów z prośbą o opinię z w sprawie zasadności prowadzenia programów polityki zdrowotnej z zakresu szczepienia przeciwko grypie sezonowej jako formie profilaktyki w populacji osób starszych. Prośby o opinie skierowano do Konsultantów Krajowych i Konsultantów Wojewódzkich z dziedzin: choroby zakaźne, geriatryka, medycyna rodzinna i zdrowie publiczne. Zwrócono się także do

Na dzień zakończenia prac nad raportem (16.04.2019), uzyskano 5 opinii. Cztery otrzymane stanowiska eksperckie zostały dopuszczone decyzją Prezesa Agencji do prac analitycznych i uwzględnione w niniejszym opracowaniu (jedna opinia nie została dopuszczona ze względu na zgłoszony konflikt interesów) [Zal 2, Zal 3, Zal 4, Zal 5]. Dodatkowo wystąpiono do 7 ekspertów w ramach prac na szablonowym programem polityki zdrowotnej w zakresie szczepień przeciwko grypie w populacji osób starszych, przy współudziale których powstał przedmiotowy szablon, stanowiący załącznik 11 do Raportu.

Tabela 13. Zestawienie opinii ekspertów klinicznych

| | |
|---|---|
| 1 | dr n. med. Wiesława Fabian - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie medycyny rodzinnej (woj. zachodniopomorskie) [Zal 2] |
| | Argumenty przemawiające za finansowaniem programów polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych ze środków samorządów i ministrów: „Grypa jest szczególnie niebezpieczna dla pacjentów starszych, koszt szczepionki jest dla starszych osób odczuwalnym wydatkiem.” |
| | Argumenty przeciw finansowaniu programów polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych ze środków samorządów i ministrów: „Nie mam argumentów.” |
| | Własne uwagi: Dot. rekomendowanych oraz nierekomendowanych technologii medycznych, działań możliwych do realizacji w ramach programów polityki zdrowotnej skierowanych do osób starszych w zakresie profilaktyki grypy: „Szczepienia p/grypie w grupach ryzyka, szczególnie osoby starsze, są rekomendowane przez Zalecenia Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, w oparciu o liczne badania naukowe.” Dot. warunków realizacji poszczególnych interwencji, działań w ramach programów polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych: „Warunki lokalowe i w zakresie personelu takie jak wymagania dla Przychodni POZ, w tym pielęgniarka po ukończeniu kursu szczepień.” Dot. dowodów naukowych popierających lub niepopierających określone technologie medyczne lub działania w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych: (brak) Dot. krajów, w których realizowane są programy z zakresu profilaktyki grypy w populacji osób starszych: „Niemcy” Dot. opcjonalnych technologii medycznych, działań mających zastosowanie w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych: „Zniżka 50% na szczepionkę nie jest dobrym rozwiązaniem, bowiem starsi pacjenci nie respektują zachowania łańcucha chłodniczego. Za całość łańcucha powinny odpowiadać podmioty lecznicze.” Dot. wskaźników służących do monitorowania i ewaluacji, mających zastosowanie w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych: „Odsetek zaszczepionych osób w stosunku do wszystkich osób w określonym wieku.” Dot. optymalnego okresu realizacji programu polityki zdrowotnej dotyczącego profilaktyki grypy w populacji osób starszych: |

| | |
|----------|---|
| | <p>„Wrzesień-listopad danego roku kalendarzowego”</p> <p>Inne: (brak)</p> |
| 2 | <p>lek. Agnieszka Jankowska-Zduńczyk - Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny rodzinnej [Zal 3]</p> <p>Argumenty przemawiające za finansowaniem programów polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych ze środków samorządów i ministrów:</p> <p>„Profilaktyka zachorowań na grypę u osób starszych jest uzasadniona. Działania profilaktyczne prowadzą się głównie do przeprowadzenia szczepień przeciw grypie, które są szczepieniami zalecanymi, w tym w populacji osób starszych.</p> <p>Skuteczność szczepień przeciw grypie jest udowodniona.</p> <p>Ryzyko powikłań zachorowania na grypę u osób starszych (różnie definiowana granica wieku) jest większe niż u osób młodszych.</p> <p>Powikłania grypy u osób starszych są przyczyną hospitalizacji.</p> <p>Zakaźność wirusa grypy oraz sposoby rozprzestrzeniania się zakażeń grypy wskazują na konieczność stosowania profilaktyki szczególnie wśród osób przebywających w skupiskach (domy pomocy społecznej, domy opiekuńcze, ZOLe itp.)</p> <p>Szczepieni powinni być pracownicy miejsc przebywania osób starszych w skupiskach (domy pomocy społecznej itp.),</p> <p>Profilaktyka zachorowań na grypę wśród osób starszych powinna obejmować edukację w zakresie: metod samopomocy, dróg przenoszenia wirusa, zasad przeciwdziałania zakażeniom.</p> <p>Program profilaktyki zachorowań na grypę powinien być prowadzony także dla populacji narażonych na zachorowania z tytułu kontaktu z dużą liczbą ludzi: pracownicy sklepów, urzędnicy w miejscach kontaktu z petentami, nauczyciele w przedszkolach i szkołach, pracownicy ochrony zdrowia, pomocy społecznej.</p> <p>Programy profilaktyki zachorowań na grypę powinny być realizowane w populacjach nie tylko narażonych na większe ryzyko powikłań, ale też mających istotne znaczenie dla łańcucha epidemicznego.</p> <p>Ceny, obniżone poprzez refundację nadal mogą stanowić barierę w zakupie szczepionek dla osób starszych.</p> <p>W zakresie programu profilaktycznego powinny być finansowane także badania diagnostyczne potwierdzające zakażenie wirusem grypy.”</p> <p>Argumenty przeciw finansowaniu programów polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych ze środków samorządów i ministrów:</p> <p>(brak)</p> <p>Własne uwagi:</p> <p>Dot. rekomendowanych oraz nierekomendowanych technologii medycznych, działań możliwych do realizacji w ramach programów polityki zdrowotnej skierowanych do osób starszych w zakresie profilaktyki grypy:</p> <p>„Szczepienia przeciw grypie i stosowanie narzędzi edukacyjnych są uznanymi metodami zmniejszania ryzyka powikłań zachorowania na grypę i wpływania na zachowania, zmniejszające ryzyko zachorowania.”</p> <p>Dot. warunków realizacji poszczególnych interwencji, działań w ramach programów polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych:</p> <p>„Szczepienia powinny być realizowane przez personel medyczny (pielęgniarki i lekarze) w podmiotach leczniczych lub warunkach zapewniających zastosowanie procedur ratujących życie (lekarze).”</p> <p>Dot. dowodów naukowych popierających lub niepopierających określone technologie medyczne lub działania w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych:</p> <p>(brak)</p> <p>Dot. krajów, w których realizowane są programy z zakresu profilaktyki grypy w populacji osób starszych:</p> <p>(brak)</p> <p>Dot. opcjonalnych technologii medycznych, działań mających zastosowanie w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych:</p> <p>„Stosowanie leków przeciwwirusowych w okresie wzmożonych zachorowań na grypę.”</p> <p>Dot. wskaźników służących do monitorowania i ewaluacji, mających zastosowanie w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych:</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>„Liczba osób poddanych szczepieniom przeciw grypie.</p> <p>Liczba zachorowań na grypę na określonym terenie w określonej populacji.”</p> <p>Dot. optymalnego okresu realizacji programu polityki zdrowotnej dotyczącego profilaktyki grypy w populacji osób starszych:</p> <p>„Programy profilaktyczne powinny być wieloletnie, tak by populacje osób starszych mogły korzystać z profilaktyki przez kolejne sezony w celu zmniejszenia ryzyka zachorowań na grypę o charakterze epidemicznym.”</p> <p>Inne: (brak)</p> |
| 3 | [Zal 4] |
| | <p>Argumenty przemawiające za finansowaniem programów polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych ze środków samorządów i ministrów:</p> <p>„Szczepić się przeciwko grypie należy żeby:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. przerwać transmisję wirusa grypy w otoczeniu, aby nie dopuścić do szerzenia się grypy i nie wywołać epidemii, 2. mając na uwadze, że niejednokrotnie osoby po 65 roku życia opiekują się wnukami, co w przypadku infekcji grypowej powoduje szerzenie zakażenia nie tylko w bliskim otoczeniu, często prowadząc do przymusowych zwolnień lekarskich rodziców, 3. zabezpieczyć przed powikłaniami pogrypowymi, zaostrzeniu się choroby podstawowej lub powstaniu nowej, a w konsekwencji powikłań pogrypowych, 4. Zmniejszyć liczbę hospitalizacji, zgonów, powikłań, zaostrzenia choroby płuc, niewydolności serca, nawrotowej niedokrwistości serca do 50%, 5. zapobiegać zawałowi serca, udarowi mózgu, pierwotnemu zatrzymaniu akcji serca zwłaszcza u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową, w przypadku pacjentów z cukrzycą szacuje się na około 80% zmniejszenie liczby przyjęć do szpitala, zmniejszyć możliwość częściowej utraty słuchu lub całkowitej uraty słuchu itp., 6. zgodnie z rekomendacjami WHO osoby po 65 roku życia a nawet po 50 roku życia (WHO ACIP 2010) zaliczane są do grupy podwyższonego ryzyka i powinny być szczepione co sezon epidemiczny, 7. np. wg danych Krajowego Ośrodka ds. Grypy w Zakładzie Badania Wirusów Grypy NIZP-PZH opracowanych na podstawie meldunków epidemicznych NIZP-PZH, w sezonie epidemicznym 2018/2019 do dnia 7 kwietnia 2019 roku w grupie osób po 65 roku życia zmarło 74 osoby, zgłoszono 320 335 zachorowań na grypę i podejrzeń zachorowań, a sezon jeszcze się nie skończył, 8. zgodnie z danymi GUS w roku 2018 osób po 65 roku życia było 6 618 694 [przyp. analityka – podana liczba została skorygowana w oparciu o podawane dane GUS "Ludność stan w dniu 30 VI" dla roku 2018], co stanowi 17,23% populacji, 9. wg danych Krajowego Ośrodka ds. Grypy w Zakładzie Badania Wirusów Grypy NIZP-PZH opracowanych na podstawie meldunków epidemicznych NIZP-PZH w ostatnich trzech sezonach 2015/2016-2017/2018 zarejestrowano od 4 107 077 do 5 337 619 zachorowań i podejrzeń zachorowań w całym kraju. <ol style="list-style-type: none"> 1. Koszt szczepienia jest nieporównywalnie mniejszy od kosztów powikłań pogrypowych. 2. Powinno być finansowane przez NFZ, samorządy oraz ministrów. 3. Skutki infekcji pogrypowej należy rozpatrywać nie tylko w aspekcie zdrowotnym, ale również w aspekcie ekonomicznym jakie ponosi Polska. 4. Zgodnie z obliczeniami firmy Ernst & Young na skutki ekonomiczne grypy w Polsce składają się: koszty bezpośrednie i pośrednie. Koszty bezpośrednie leczenia grypy w związku z zachorowaniami oraz powikłaniami wynoszą w roku bez epidemii około 43 miliony PLN. Natomiast koszty pośrednie, które odzwierciedlają straty jakie ponosi gospodarka wskutek absencji chorobowej pracowników, ich obniżonej wydajności, a także niejednokrotnie ich trwałej niezdolności do pracy lub zgonu w latach bez epidemii wynoszą w Polsce około 836 mln PLN. Grypa jest chorobą sezonową, ale ze względu na ustalany budżet kraju koszty leczenia podawane są w latach.” |
| | <p>Argumenty przeciw finansowaniu programów polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych ze środków samorządów i ministrów:</p> <p>(brak)</p> |

| |
|---|
| <p>Własne uwagi:</p> <p>Dot. rekomendowanych oraz nierekomendowanych technologii medycznych, działań możliwych do realizacji w ramach programów polityki zdrowotnej skierowanych do osób starszych w zakresie profilaktyki grypy:</p> <p>(przyp. analityka – podana została literatura rekomendująca stosowanie szczepień ochronnych przeciwko grypie)</p> <p>Dot. warunków realizacji poszczególnych interwencji, działań w ramach programów polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych:</p> <p>„a) Szczepienia w poradniach POZ</p> <p>b) Szczepienia podczas pobytu w szpitalu, sanatoriach, domach opieki, hospicjach, jednodniowych zakładach opieki zdrowotnej, w Uniwersytetach III wieku</p> <p>c) Szczepienia pracowników ochrony zdrowia wykonujących te zabiegi*</p> <p>*Nieżaszczepiony personel medyczny jest źródłem transmisji infekcji grypowej”</p> <p>Dot. dowodów naukowych popierających lub niepopierających określone technologie medyczne lub działania w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych:</p> <p>„a. Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP) WHO, Morbidity and Mortality Weekly Report, Recommendations and Report 2018, vol. 6, Np.3,1-20 August 24, 2018. Wydawany co roku</p> <p>b. VENICE National Gatekeepers. VENICE Work Package 3 – Report on Vaccination Coverage Assessment In Europe; 2017 http://venice.cineca.org/Final_Report_IWP3.pdf [Accessed 8/7/2017].</p> <p>c. VENICE National Gatekeepers. VENICE Work Package 4 – Vaccination Coverage Assessment In EU/EEA, 2011;2017 http://venice.cineca.org/Final_VaccinationCoverage_Assesment_Survey-2011_1.pdf Accessed 8/7/2017 [Accessed 8/7/2017].</p> <p>d. A report on the status of vaccination in Europe. Vaccine: Shazia Sheikh, -et. Al. 2018,36, 4979-4992. W publikacji przedstawiono zalecenia odpowiedzialnych urzędów w 14 państwach w Europie, które rekomendują szczepienia przeciwko grypie u osób po 65 r.ż. Są to następujące kraje: Austria, Belgia, Chorwacja, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Holandia, Szwajcaria, Rumunia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania i Polska. Przykładowo podano Włochy</p> <p>e. Italian Ministry of Health. Prevention and control of influenza: recommendation for season 2017-2018 available at: http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsonPdf?jsessionid=JCEbZYZ6VGHByATrnouzg.sgc4-prd-sal?anno=2017codLeg=60180&parte+1%20&serie=nul [Accessed 23/11/2017]</p> <p>f. OECD Health Statistic: Health care utilisation, 2017 (http://www.oecd-ilibrary.org/)</p> <p>g. Barbieri M., Capri S., Waure DE et al.: Age- and risk-related appropriateness of the use of available influenza vaccines in the Italian elderly population is advantageous: result budget impact analysis: J Prev.Med Hyg.2017 Dec; 58(4): E279-287</p> <p>h. Maciosek MV, Solberg LI et al. Influenza vaccination impact and cost effectiveness among adults aged 50 to 64 and 65 and older. Am.J.Prev.Med.31(1):72-9;PMID:16777545:??doi.org/10.1016/j.amepre.2006.03.008</p> <p>i. Newall AT., Dehollain JP. The cost-effectiveness of influenza vaccination in elderly Australians: an exploratory analysis of the vaccine efficacy required. Vaccine 2014;32(12):1323-5</p> <p>j. SmetanaJ. Chlibek R. et al. Influenza vaccination in the elderly. HumVaccin.Immunother.2018,14(3):540-549</p> <p>k. Nagata JM. Merandez-Raous I., Kuruo AS et al. Social determinants of health and seasonal influenza vaccination in adults ≥65 years: a systematic review of qualitative and quantitative data. BMC.Public Health 2013;13:388.doi.1186/1471-2458-13-388”</p> <p>Dot. krajów, w których realizowane są programy z zakresu profilaktyki grypy w populacji osób starszych:</p> <p>„Światowa Organizacja Zdrowia 11 marca 2019 r. opublikowała Globalną Strategię Grypy na lata 2019-2030, której celem jest ochrona populacji ludzkiej we wszystkich krajach przed zagrożeniem grypą. Celem strategii jest zapobieganie grypie sezonowej, monitoring rozprzestrzenienia się grypy ze zwierząt na ludzi i przygotowanie do kolejnej pandemii. WHO zaleca co sezonowe szczepienia przeciwko grypie jak największej liczbie populacji jako najskuteczniejszy sposób zapobiegania grypie, a szczególnie dla osób z grup podwyższonego ryzyka i pracowników ochrony zdrowia.”</p> <p>Dot. opcjonalnych technologii medycznych, działań mających zastosowanie w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych:</p> <p>„Zgodnie z zaleceniami WHO oraz 1. European Commission, Proposal for a Council recommendation on seasonal influenza vaccination, European Commission: Brussels; 22 December 2009</p> |
|---|

| | |
|---|---|
| | <p>https://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/Influenza/docs/seasonflu_rec2009_en.pdf do sezonu 2014/2015 powinno być zaszczepionych 75% osób powyżej 65 r.ż.</p> <p>2. Technical Report. Seasonal influenza vaccination in Europe. Vaccination recommendations and coverage rates in the EU member States for eight influenza seasons 2007-2008 to 2014-2015, www.ecdc.europa.eu</p> <p>3. Vaccines for the elderly: current use and future challenges. B. Winberger. <i>Immunity&Ageing</i>, 2018;15:3</p> <p>Zgodnie z danymi GUS w roku 2018 osób po 65 r.ż. było 6 618 694 co stanowi 17,23% populacji.</p> <p>1. Szczepienia przeciwko grypie powinny być finansowane przez NFZ</p> <p>2. Szczepienia przeciwko grypie powinny być finansowane przez Samorządy</p> <p>3. Szczepienia przeciwko grypie powinny być finansowane przez odpowiednich Ministrów”</p> <p>Dot. wskaźników służących do monitorowania i ewaluacji, mających zastosowanie w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych:</p> <p>„a) Rzetelne zgłaszanie zachorowań na grypę przez lekarzy pierwszego kontaktu</p> <p>b) Rzetelne zgłaszanie zachorowań na grypę przez lekarzy również w niepublicznych zakładach opieki zdrowotnej np. Lux Med, Medicover, Multi Med itp.</p> <p>c) Rzetelne zgłaszanie zachorowania na grypę przez publiczne zakłady opieki zdrowotnej np. szpitale</p> <p>d) Monitorowanie zużycia szczepionek przeciwko grypie w grupie osób po 65 r.ż. w całej Polsce”</p> <p>Dot. optymalnego okresu realizacji programu polityki zdrowotnej dotyczącego profilaktyki grypy w populacji osób starszych:</p> <p>„Ciągły okres realizacji programu szczepień przeciwko grypie osób po 65 r.ż. począwszy od sezonu epidemicznego 2019/2020”</p> <p>Inne:</p> <p>„Liczba zgonów z powodu powikłań pogrypowych w Kraju jest wysoce niedoszacowana, wynika to z faktu braku zamieszczenia w karcie zgonu grypy jako przyczyny zgonu.”</p> |
| 4 | <p style="text-align: right;">[Zal 5]</p> |
| | <p>Argumenty przemawiające za finansowaniem programów polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych ze środków samorządów i ministrów:</p> <p>(brak)</p> |
| | <p>Argumenty przeciw finansowaniu programów polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych ze środków samorządów i ministrów:</p> <p>(brak)</p> |
| | <p>Własne uwagi:</p> <p>Dot. rekomendowanych oraz nierekomendowanych technologii medycznych, działań możliwych do realizacji w ramach programów polityki zdrowotnej skierowanych do osób starszych w zakresie profilaktyki grypy:</p> <p>„Szczepienia ochronne są zgodne z zaleceniami WHO oraz ECDC najskuteczniejszymi interwencjami zapobiegania grypie.”</p> <p>Dot. warunków realizacji poszczególnych interwencji, działań w ramach programów polityki zdrowotnej w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych:</p> <p>„Ze względu na powszechny charakter szczepień i ich wysokie bezpieczeństwo należy dążyć do ułatwienia w dostępie przez organizowanie szczepień w szpitalach, zakładach pracy i instytucjach opiekuńczych”</p> <p>Dot. dowodów naukowych popierających lub niepopierających określone technologie medyczne lub działania w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych:</p> <p>Dowody naukowe popierające stosowanie szczepień ochronnych:</p> <p>Blank, P., Schwenkglenks, M., & Szucs, T. D. (2012). The impact of European vaccination policies on seasonal influenza vaccination coverage rates in the elderly. <i>Human vaccines & immunotherapeutics</i>, 8(3), 328-335.</p> <p>Kassianos, G., Blank, P., Falup-Pecurariu, O., Kuchar, E., Kyncl, J., De Lejarazu, R. O., ... & van Essen, G. A. (2016). Influenza vaccination: key facts for general practitioners in Europe—a synthesis by European experts based on national guidelines and best practices in the United Kingdom and the Netherlands. <i>Drugs in context</i>, 5.</p> <p>Dot. krajów, w których realizowane są programy z zakresu profilaktyki grypy w populacji osób starszych:</p> |

| |
|---|
| <p>Wielka Brytania, Olandia, Stany Zjednoczone, Niemcy, Szwajcaria, Włochy</p> <p>Dot. opcjonalnych technologii medycznych, działań mających zastosowanie w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych:</p> <p>„Chemioterapia poekspozycyjna (oseltamiwir)”</p> <p>Dot. wskaźników służących do monitorowania i ewaluacji, mających zastosowanie w zakresie profilaktyki grypy w populacji osób starszych:</p> <p>„Wyszczepialność 75% w populacji – zgodnie z zaleceniami ECDC</p> <p>Wyszczepialność jest najlepszym wskaźnikiem realizacji programu”</p> <p>Dot. optymalnego okresu realizacji programu polityki zdrowotnej dotyczącego profilaktyki grypy w populacji osób starszych:</p> <p>„Od X do XII każdego roku”</p> <p>Inne: (brak)</p> |
|---|

Podsumowanie opinii ekspertów

- Wszyscy eksperci jednogłośnie wyrażają poparcie dla stosowania szczepień jako formy działania właściwej dla profilaktyki grypy.
- Brak jest argumentów przeciwko stosowaniu szczepień jako formy działania właściwej dla profilaktyki grypy.
- Szczepienie przeciwko grypie jest najlepszą z dostępnych interwencji medycznych zapobiegających zachorowaniu na grypę.
- Szczepienia przeciwko grypie są bezpieczne.
- Osoby starsze są bardziej narażone na negatywne skutki związane z zachorowaniem na grypę takie jak hospitalizacja, powikłania czy śmierć.
- Wśród opcjonalnych technologii medycznych została wymieniona farmakoterapia poekspozycyjna z użyciem oseltamiwiru i stosowanie środków przeciwwirusowych w okresie zwiększonej liczby zachorowań na grypę.
- W ramach profilaktyki grypy szczepieniom powinny towarzyszyć działania edukacyjne w zakresie:
 - metod samopomocy,
 - dróg przenoszenia wirusa,
 - zasad przeciwdziałania zakażeniom.
- Ekspertcy proponują, by rozszerzyć osoby objęte szczepieniami w ramach PPZ o osoby mające kontakt z osobami starszymi i wymieniają:
 - personel medyczny,
 - osoby zaangażowane w realizację PPZ,
 - pracownicy sklepów,
 - urzędnicy w miejscach kontaktu z pacjentami,
 - nauczyciele w przedszkolach i szkołach,
 - pracownicy pomocy społecznej,
 - inne osoby stanowiące istotne ogniwa łańcucha epidemicznego.
- Profilaktyka grypy jest szczególnie istotna wśród osób przebywających w skupiskach (np. domy pomocy społecznej, domy opiekuńcze, ZOLe).
- Realizacja powinna odbywać się w warunkach POZ z udziałem lekarza i pielęgniarki z ukończonym kursem szczepień lub w warunkach zapewniających możliwość zastosowania procedur ratujących życie.

Realizacja

- Szczepienie powinno być dla pacjenta nieodpłatne.
- Szczepionki powinny być dostarczane tak, aby zapewnić zachowanie właściwych warunków przechowywania preparatu, w tym w szczególności braku przerwania ciągu chłodniczego. Pacjenci nie powinni samodzielnie transportować szczepionek.
- Wskazywany czas realizacji szczepień to miesiące poprzedzające sezon grypy, tj. od września/października do listopada/grudnia.
- Ekspertcy wymieniają wiele miejsc, w których szczepienia mogą być wykonywane:
 - poradnia POZ,
 - w czasie pobytu w szpitalu, sanatorium, domu opieki, hospicjum, jednodniowym zakładzie opieki zdrowotnej czy innych zakładach opiekuńczych,
 - w ramach Uniwersytetu Trzeciego Wieku,
 - w zakładach pracy.

Optymalny okres realizacji

- Programy powinny być wieloletnie, aby populacja osób starszych mogła korzystać z profilaktyki przez kolejne sezony, co zmniejszy ryzyko zachorowań na grypę o charakterze epidemicznym

Wskaźniki monitorowania i ewaluacji

- Odsetek osób zaszczepionych w stosunku do wszystkich osób w określonym wieku, w tym dążenie do osiągnięcia pułapu 75% w każdym roku
- Należy stosować badania diagnostyczne potwierdzające zakażenie wirusem grypy.
- Monitorowanie zużycia szczepionek
- Rzetelne zgłaszanie liczby zachorowań na grypę
- Prawidłowe wskazywanie na grypę jako przyczynę zgonu przy wypełnianiu karty zgonu

6. Analiza kliniczna

6.1. Metodologia wyszukiwania dowodów naukowych

<Przedstawić, w jakim zakresie dane zagadnienie może być ocenione za pomocą metod HTA, jeśli istnieje możliwość oceny HTA – wykonać wyszukiwanie rekomendacji i badań, przedstawiając zasady wyszukiwania i wymieniając przeszukiwane źródła. W tym miejscu powinny zostać opisane kroki prowadzące do selekcji rekomendacji i dowodów naukowych włączonych do opracowania, jak: przeszukane źródła, kryteria włączenia/wykluczenia wg. PICOS, wyniki wyszukiwania oraz selekcji. Strategie wyszukiwania, schemat graficzny etapów wyszukiwania i selekcji w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM, tabele włączonych i wykluczonych publikacji (z podaniem przyczyn wykluczenia) – powinny być umieszczone w rozdziale „Załączniki” na końcu dokumentu – wówczas odpowiednie odesłanie powinno znaleźć się w tekście>

W poszukiwaniu dowodów naukowych przeszukano następujące źródła: Medline (przez PubMed), Embase (przez OVID), Cochrane Library, ClinicalTrials.gov.

Dodatkowo przeprowadzono ręczne wyszukiwanie dowodów naukowych/rekomendacji w następujących źródłach: *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, *Australian Government – Department of Health (AGDoH)*, *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, *Australian Technical Advisory Group On Immunisation (ATAGI)*, *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, *Guidelines International Network (G-I-N)*, *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, *Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRwP)*, *National Advisory Committee on Immunization (NACI)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH)*, *Prescrire International*, *Standing Committee on Vaccination (STIKO)*, *TRIP Database*, *World Health Organization (WHO)*.

Przyjęto następujące kryteria włączenia do niniejszego opracowania:

| | |
|--|---|
| Populacja (P): | Osoby w wieku 50 i więcej lat |
| Interwencja (I): | Szczepienie przeciwko wirusowi grypy szczepionką przygotowaną zgodnie z wytycznymi WHO na dany sezon lub dotyczącymi szczepu epidemiologicznego; Działania mające na celu podniesienie poziomu wyszczepialności; |
| Komparator (C): | Brak interwencji lub zastosowanie placebo |
| Efekty zdrowotne (O): | Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę; Poziom wyszczepialności; |
| Rodzaj badania (S): | Przegląd systematyczny z metaanalizą RCT, badania pierwotne (RCT), spełniające kryteria włączenia do opracowania, opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania w najbardziej aktualnym/adekwatnym przeglądzie systematycznym |
| Dodatkowe ograniczenia: [język] | Prace z datą publikacji od 01.01.2009 do 31.12.2019, w języku angielskim lub polskim |

Przed przystąpieniem do opracowania strategii wyszukiwania dowodów naukowych, określono kluczowe zagadnienia (pytania kliniczne), które miał obejmować niniejszy raport. Zostały one opracowane w oparciu o założenia zgromadzonych i zaopiniowanych PPZ z zakresu szczepień przeciwko grypie. Założenia te zostały opisane w dokumencie „Weryfikacja założeń zgromadzonych projektów programów polityki zdrowotnej z zakresu szczepień p/grypie”, który stanowi Zał 1 do raportu. Zadane pytania kliniczne (PK) obejmowały:

PK 1: Jaki jest wpływ szczepień przeciwko grypie sezonowej na zapadalność w populacji osób w wieku 50+?

PK 2: Czy korzyści wynikające ze szczepienia przeciwko grypie znacząco przewyższają możliwe do wystąpienia działania niepożądane szczepionki?

PK 3: Jakie warunki muszą być spełnione, żeby szczepienie przeciwko grypie przyniosło pozytywny efekt?

Do analizy włączono łącznie 13 publikacji oraz 4 opinie ekspertów klinicznych:

- 5 przeglądów systematycznych/metaanaliz
 - 5 ze strategii wyszukiwania
 - 0 z innych źródeł
- 2 RCT
- 6 rekomendacji
 - 1 ze strategii wyszukiwania
 - 5 z innych źródeł

W odniesieniu do bezpieczeństwa sezonowych szczepionek przeciwko grypie stosowanych w populacji osób dorosłych, przeszukano dodatkowo komunikaty bezpieczeństwa URLPR, EMA, FDA oraz WHO – dla produktów Vaxigrip, Influvac i Influvac Tetra nie odnaleziono żadnych informacji w tym zakresie.

Ocena jakości włączonych badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 14. Ocena przeglądów systematycznych narzędziem AMSTAR2

| Publikacja | Pytanie 2 | Pytanie 4 | Pytanie 7 | Pytanie 9 | Pytanie 11 | Pytanie 13 | Pytanie 15 | Ocena |
|-----------------------------|-----------|---------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------------|
| metaanaliza Thomas 2018 | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Wysoka |
| metaanaliza Demicheli 2018 | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak | Wysoka |
| metaanaliza Wilkinson 2017 | Tak | Tak | Nie | Tak | Tak | Tak | Tak | Niska |
| metaanaliza Dyda 2016 | Nie | Tak | Nie | Nie | Tak | Nie | Nie | Krytycznie niska |
| metaanaliza Darvishian 2014 | Nie | Częściowo tak | Nie | Tak | Tak | Nie | Nie | Krytycznie niska |

Domeny krytyczne: pytanie 2 – przygotowanie protokołu przed wykonaniem przeglądu systematycznego; pytanie 4 – wszechstronna strategia wyszukiwania; pytanie 7 – lista publikacji wykluczonych na podstawie analizy pełnego tekstu; pytanie 9 – zastosowanie odpowiedniej metody oceny błędu systematycznego; pytanie 11 – dobór właściwej metody dla przeprowadzenia metaanalizy; pytanie 13 – Uwzględnienie indywidualnych ocen ryzyka błędu systematycznego uwzględnionych badań; pytanie 15 – uwzględnienie obecności błędu systematycznego publikacji i omówienie jego wpływ na wyniki. Jedno uchybienie w domenie krytycznej oznacza uzyskanie oceny „niska”, zaś dwa to ocena „krytycznie niska”. Jeśli w domenach niekrytycznych występują liczne uchybienia, to powodują one obniżenie oceny końcowej.

Narzędzie do krytycznej oceny przeglądów systematycznych AMSTAR2 pozwala na wyselekcjonowanie publikacji o najwyższej jakości. Takimi pracami są metaanaliza Thomas 2018 i metaanaliza Demicheli 2018. Już jedno uchybienie w domenie krytycznej skutkuje obniżeniem oceny przeglądu systematycznego do „niska”. Taka sytuacja miała miejsce w przypadku metaanalizy Wilkinson 2017, gdzie zabrakło listy publikacji wykluczonych na podstawie analizy pełnego tekstu, a zaprezentowano jedynie ilościowe zestawienie przyczyn wykluczeń. Ten brak powoduje niepełną transparentność procesu selekcji, co stwarza sytuację sprzyjającą ukryciu błędów systematycznego polegającego na doborze badań pod z góry założoną tezę.

W przypadku starszych metaanaliz, które powstały przed opublikowaniem zestawu kryteriów oceny AMSTAR2, oceny są krytycznie niskie ze względu na braki elementów badania istotnych dla uzyskania pełnej przejrzystości. W metaanalizach Dyda 2016 oraz Darvishian 2014 nie dopełniono obowiązku zaprezentowania protokołu przed rozpoczęciem badania, przez co brak jest pewności, czy w trakcie prac nie ulegał on modyfikacjom. Nie zamieszczona została także lista publikacji wykluczonych na podstawie analizy pełnego tekstu oraz nie wykonano wyczerpującej oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznych, które w obecnie publikowanych przeglądach systematycznych są elementami coraz powszechniej występującymi.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu RCT wg Cochrane Collaboration

| Oceniany element | Vajo 2019 | Madan 2017 |
|--|-----------|------------|
| Metoda randomizacji | niskie | niskie |
| Ukrycie kodu randomizacji | niskie | niskie |
| Zaślepienie uczestników personelu medycznego | niskie | niskie |
| Zaślepienie oceny efektów | niejasne | niskie |
| Niekompletność danych | niskie | niskie |
| Selektywne raportowanie | niskie | niejasne |
| Inny czynnik | niskie | niskie |

Wysokie ryzyko błędu; Niskie ryzyko błędu; niejasne ryzyko błędu

Ograniczenia analizy szczegółowo opisano w rozdziale 6.3.

6.2. Wnioski z dowodów skuteczności i bezpieczeństwa

<Należy opisać odnalezione dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej i bezpieczeństwa działań wykorzystywanych w danym zagadnieniu>

Zgodnie z metodologią przedstawioną w rozdziale 6.1. do analizy włączono n=5 przeglądów systematycznych/metaanaliz (przeglądy/analizy włączone ze strategii wyszukiwania n=5, przeglądy/analizy włączone w ramach ręcznego wyszukiwania n=0) oraz n=2 RCT. W tabeli poniżej przedstawiono wnioski z analizy włączonych dowodów naukowych dot. skuteczności klinicznej.

Tabela 16. Zestawienie odnalezionych dowodów naukowych dot. skuteczności klinicznej

| Autor | Metodyka | |
|-------------------------------------|---|---|
| Demicheli, 2018⁶⁰ | <p>Cel: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 31 grudnia 2016 lub do 1 lipca 2017</p> <p>Populacja: osoby w wieku 65+</p> <p>Interwencja: szczepienie przeciwko grypie</p> <p>Komparatory: brak interwencji lub podanie placebo</p> <p>Punkty końcowe: zachorowania na grypę</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny z</p> | <p>Włączone badania:</p> <p>Przeszukano bazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Cochrane Library 2016, numer 11), co zawiera Cochrane Acute Respiratory Infections Group's Specialised Register MEDLINE (od 1966 to 31 grudnia 2016) Embase (od 1974 do 31 grudnia 2016); Web of Science (od 1974 do 31 December 2016); CINAHL (od 1981 do 31 grudnia 2016); LILACS (od 1982 do 31 grudnia 2016); WHO International Clinical Trials Registry Platform (do 1 lipca 2017) ClinicalTrials.gov (do 1 lipca 2017) <p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 4835 publikacji, z których wykluczono 4805 pozycji na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 330 publikacje oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 255 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie były: brak informacji o danych źródłowych, brak kontroli w postaci placebo lub standardowego postępowania, wykorzystanie punktów końcowych opierających się tylko na wynikach testów serologicznych. Wykorzystano 75 prac do przygotowania jakościowej syntezy wyników, zaś zawarte w tej grupie 8 randomizowanych badań z grupą kontrolną (RCT) zostało wykorzystanych do opracowania aktualizacji wniosków.</p> <p>Ograniczenia włączonych badań:</p> <p>Dowody odnośnie prawdopodobieństwa zachorowania na grypę oraz wystąpienia objawów grypopodobnych (ang. influenza-like illness, ILI) jest</p> |

⁶⁰ Demicheli, V., Jefferson, T., Di Pietrantonj, C., Ferroni, E., Thoring, S., Thomas, R. E., & Rivetti, A. (2018). Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews, (2).

| Autor | Metodyka | |
|-------|--|---|
| | <p>metaanalizą RCT będący aktualizacją przeglądu Jefferson, 2010⁶¹</p> <p>Źródła finansowania: aktualizacja została sfinansowana przez Cochrane Review Support Programme</p> <p>Konflikt interesów: jeden z sześciu autorów zgłosił historię współpracy z firmami farmaceutycznymi w roli konsultanta, zaś pozostałych pięciu autorów nie zgłasza konfliktu interesów</p> | <p>ograniczona przez błędy systematyczne obecne w projektach lub realizacji badań. Przede wszystkim brak jest informacji na temat metod zastosowanych do potwierdzenia zachorowania na grypę. Dostępne dowody odnośnie powikłań pogrypowych zostały ocenione jako niskiej jakości, niewystarczające lub zbyt stare, a przez to nie mają odpowiedniej wartości do ustalania wytycznych w zakresie bezpieczeństwa, skuteczności eksperymentalnej czy skuteczności praktycznej szczepienia przeciwko grypie osób w wieku 65+.</p> <p>Włączone badania były niejednorodne ze względu na zróżnicowanie metodologii (różne szczepionki, definicje punktów końcowych, środowisko).</p> <p>Ograniczeniem była niewielka liczba dostępnych badań spełniających kryteria przeglądu.</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski:</p> <p>Osoby starsze zaszczepione przeciwko grypie prawdopodobnie rzadziej chorują na grypę w czasie pojedynczego sezonu w porównaniu z grupą placebo. Prawdopodobieństwo zachorowania obniża się z obserwowanego w grupie kontrolnej 6% do obserwowanego w grupie badanej 2,4%. Wartość ryzyka względnego (ang. relative-risk, RR)⁶² wskazuje na wynosi RR [95%CI] = 0,42 [0,27; 0,66]. Pewność dowodów została oceniona jako niska. Przyczyną takiej oceny pewności dowodów był sposób diagnozowania grypy.</p> <p>Zaszczepione osoby starsze prawdopodobnie rzadziej cierpią na ILI w porównaniu z osobami starszymi, które w danym sezonie grypy nie były szczepione. Prawdopodobieństwo wystąpienia ILI w grupie kontrolnej wyniosło 6%, zaś w grupie badanej (zaszczepionej) 3,5% (RR [95%CI] = 0,59 [0,47; 0,73]). Pewność dowodów oceniono jako umiarkowaną.</p> <p>Te wyniki wskazują, że dla uniknięcia jednego zachorowania na grypę należy zaszczepić 30 osób (NNV = 30), zaś aby uniknąć jednego przypadku wystąpienia objawów grypopodobnych należy zaszczepić 42 osoby (NNV = 42).</p> <p>W odnalezionych pracach informacje dotyczące wpływu szczepienia na ryzyko hospitalizacji, wystąpienia zapalenia płuc i śmierci były bardzo ograniczone. Żadne z uwzględnionych badań nie podawało informacji na temat hospitalizacji. Jedno z badań z 699 uczestnikami odnotowało w sumie cztery śmierci (RR [95%CI] = 1,02 [0,11; 9,72], wynik nie jest istotny statystycznie).</p> <p>Po szczepieniu wzrost występowania gorączki z 1,6% do 2,5% (RR [95%CI] = 1,57 [0,92; 2,71]; przedział ufności zawiera wartość 1, więc wynik nie jest istotny statystycznie). Wzrasta także częstości występowania nudności z 2,4% do 4,2% (RR [95%CI] = 1,75 [0,74; 4,12]; przedział ufności zawiera wartość 1, więc wynik nie jest istotny statystycznie). Poza powyższymi wystąpiły także złe samopoczucie, objawy ze strony górnych dróg oddechowych i ból głowy, jednak także w tych przypadkach przedziały ufności są szerokie i obejmują wartość 1.</p> <p>Dwa działania niepożądane występowały częściej w porównaniu z grupą kontrolną w postaci placebo w istotny statystycznie sposób: ból ramienia (RR [95%CI] = 3,56 [2,61; 4,87]) oraz obrzęk (RR [95%CI] = 8,23 [3,98; 17,05]).</p> <p>Podsumowanie:</p> <p>Szczepienie osób starszych przeciwko grypie obniża prawdopodobieństwo zachorowania na grypę z 6% do 2,4% oraz obniża prawdopodobieństwo wystąpienia ILI z 6% do 3,5%. Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe</p> |

⁶¹ Jefferson, T., Di Pietrantonj, C., Al- Ansary, L. A., Ferroni, E., Thorning, S., & Thomas, R. E. (2010). Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane database of systematic reviews, (2).

⁶² Ryzyko względne (ang. relative risk, RR), inaczej hazard względny, jest miarą efektu stosowaną w ilościowych opisach wyników metaanaliz. Wartość to iloraz prawdopodobieństwa wystąpienia danego punktu końcowego w grupie badanej oraz prawdopodobieństwa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie kontrolnej. Jeśli RR = 1, to prawdopodobieństwo wystąpienia danego punktu końcowego w grupie badanej jest takie samo jak w grupie kontrolnej. Im większa wartość RR ponad 1, tym bardziej spodziewamy się wystąpienia punktu końcowego w grupie badanej względem grupy kontrolnej. Przy wartościach RR mniejszych od 1 spodziewamy się, że interwencja przeprowadzona na grupie badanej zmniejszy prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego w porównaniu z grupą kontrolną. Wynik RR towarzyszą obliczone przedziały ufności (ang. confidence interval, CI) dla 95% wyników. Jeśli 95%CI zawiera w sobie wartość 1 to zakładamy, że prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego w grupie badanej jest takie samo jak prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego w grupie kontrolnej, czyli analizowana interwencja nie była skuteczna.

| Autor | Metodyka | |
|---|---|---|
| | | <p>określenie skuteczności szczepionek na przestrzeni różnych sezonów grypy. W zebranych publikacjach wystąpiło bardzo mało śmierci na skutek grypy i nie podawano danych odnośnie hospitalizacji.</p> <p>Spółeczeństwo powinno zainwestować w badania nad opracowaniem nowej generacji szczepionek dla osób starszych.</p> |
| <p>Thomas, 2018⁶³</p> | <p>Cel: ocena efektywności działań mających na celu podniesienie poziomu wyszczepialności przeciwko grypie</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od czerwca 2014 do 7 grudnia 2017</p> <p>Populacja: funkcjonujące samodzielnie osoby w wieku 60+</p> <p>Interwencja: działania mające na celu podniesienie wyszczepialności przeciwko grypie</p> <p>Komparatory: brak interwencji</p> <p>Punkty końcowe: wyszczepialność przeciw grypie u osób 60+</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny z metaanalizą RCT będący aktualizacją przeglądu Thomas, 2014⁶⁴</p> <p>Źródła finansowania: brak informacji</p> <p>Konflikt interesów: autorzy deklarują brak konfliktu interesów</p> | <p>Włączone badania:</p> <p>Przeszukano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2017, numer 11), który zawierał Cochrane Acute Respiratory Infections Group's Specialised Register • MEDLINE (Ovid) • Embase (Elsevier) • CINAHL (Cumulative Index to Nursing and AlliedHealth Literature) (EBSCO) • ERIC (Educational Resources Information Center) (ProQuest) • World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) • ClinicalTrials.gov <p>Przeszukano także pozycje bibliograficzne wśród włączonych publikacji, podążając za każdym odniesieniem do pracy przeglądowej i przeglądu systematycznego. Skontaktowano się z pierwszym autorem lub autorem korespondencyjnym wszystkich istotnych badań, aby zidentyfikować kolejne opublikowane i nieopublikowane wyniki badań.</p> <p>Dwóch autorów niezależnie oceniło abstrakty stosując jako kryteria sposób zaprojektowania badania, zbierania doniesień dotyczących stosowania szczepień w populacji w wieku 60 lat lub starszych oraz przeprowadzania interwencji w celu podniesienia wyszczepialności przeciwko grypie.</p> <p>Dwóch autorów niezależnie oceniało pełne teksty publikacji, które wydawały się odpowiednie do włączenia.</p> <p>W wyniku przyjętej strategii wyszukiwania zidentyfikowano 1497 pozycji. Po usunięciu duplikatów pozostało 1077 pozycji, a następnie wykonano analizę tytułów i abstraktów. Otrzymano sześć pełnych tekstów do szczegółowej oceny. Wykluczono 2 prace z powodu metodyki innej niż RCT oraz 1 z powodu sposobu prezentacji danych populacyjnych, który nie pozwalał na wyodrębnienie informacji dotyczących tylko grupy osób w wieku 60+. Po zastosowaniu kryteriów wykluczenia do badania włączono trzy publikacje (3 RCT). Aktualizowany przegląd systematyczny zawiera w sumie 61 randomizowanych badań z grupą kontrolną obejmujących 1055337 uczestników.</p> <p>Dane z włączonych publikacji zostały pozyskane niezależnie przez dwóch autorów w następujących obszarach:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Metody (cel, projekt, czas trwania, odstępy pomiędzy interwencjami i czas pomiaru punktu końcowego, obliczenia mocy, statystyki) 2. Uczestnicy (kraj, środowisko, wybrani uczestnicy i ich status zdrowotny, wiek, płeć) 3. Interwencje (interwencja 1, interwencja 2, kontrola) 4. Punkty końcowe (jakie punkty końcowe mierzono, punkty czasowe z badania, które są analizowane w przeglądzie lub zmierzone i przywołane w badaniu, poziom wyszczepienia) 5. Finansowanie <p>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego została przeprowadzona niezależnie przez dwóch autorów w oparciu o kryteria opublikowane w Cochrane</p> |

⁶³ Thomas, R. E., & Lorenzetti, D. L. (2018). Interventions to increase influenza vaccination rates of those 60 years and older in the community. Cochrane Database of Systematic Reviews, (5).

⁶⁴ Thomas, R. E., & Lorenzetti, D. L. (2014). Interventions to increase influenza vaccination rates of those 60 years and older in the community. Cochrane Database of Systematic Reviews, (7).

| Autor | Metodyka | |
|-------|----------|--|
| | | <p>Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Rozbieżne opinie były rozwiązywane na drodze dyskusji.</p> <p>Do oceny jakości dowodów zastosowano metodę GRADE.</p> <p>Ograniczenia włączonych badań:</p> <p>Wśród 61 włączonych badań 32 (52%) zostało opublikowanych przez rok 2000, co może mieć wpływ zarówno na ustalone normy postępowania badawczego jak i na analizę danych.</p> <p>Niewiele jest badań opublikowanych po epidemii SARS w latach 2002-2004.</p> <p>Ocena błędu systematycznego dla wytworzenia kodu przydziału losowego w procesie randomizacji: 23 badań (35%) miało niskie ryzyko błędu systematycznego, 35 (57%) poziom niepewny, zaś 3 (5%) poziom wysoki. Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii „niepewny poziom błędu systematycznego” przez zbyt lakoniczne odniesienie się do zagadnienia, które najczęściej ograniczało się do stwierdzenia „badania były randomizowane”.</p> <p>W kategorii utajenia procesu randomizacji: 7 badań (11%) zaklasyfikowano do poziomu niskiego ryzyka błędu systematycznego, a 54 badaniom (89%) przypisano poziom niepewny, ze względu na brak obecności opisu podjętych działań w tekście.</p> <p>Dla ślepej próby: 27 badań (44%) przypisano do kategorii niskiego ryzyka, 23 badania (38%) do niepewnego, a 4 (7%) do wysokiego.</p> <p>Dla niekompletnych danych dla punktów końcowych: 31 badań (51%) przypisano do grupy niskiego ryzyka, 23 (38%) do niepewnej, a 7 (11%) do wysokiej.</p> <p>Wszystkie 61 badań (100%) zaklasyfikowano do niskiego ryzyka błędu systematycznego ze względu na wybiórcze publikowanie wyników ze względu na zastosowane środki technologiczne.</p> <p>Ogólna ocena dowodów metodą GRADE wskazuje na ich jakość jako umiarkowaną.</p> <p>Spośród 61 odnalezionych randomizowanych badań z grupą kontrolną 36 (59%) pochodziło z Stanów Zjednoczonych Ameryki, 7 (11%) z Kanady, 4 z Australii, 4 z Wielkiej Brytanii, 3 z Hiszpanii i po 1 z Danii, Niemiec, Hong Kongu, Izraela, Nowej Zelandii, Puerto Rico i Szwajcarii. Większość badań odzwierciedla rozwiązania finansowe i medyczne obecne w Stanach Zjednoczonych Ameryki.</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski:</p> <p><i>Zwiększenie popytu na szczepionki w społeczeństwie (12 strategii, 41 badań, 53 ramiona badań, 767460 uczestników)</i></p> <p>Pierwsza z interwencji zakończonych sukcesem, która została poddana metaanalizie, polegała na porównaniu sposobu przypominania uczestnikom o szczepieniu oraz powtórny przypomnienie za pośrednictwem listu i ulotki lub kartki pocztowej względem samego przypomnienia (OR [95% CI] = 1,11 [1,07; 1,15]; 3 badania; 64200 uczestników)⁶⁵. Efektywne interwencje sprawdzone przez pojedyncze badania polegały na wyjściu do pacjentów przez emerytowanych nauczycieli (OR [95% CI] = 3,33 [1,79; 6,22]), zaproszenia przez pracowników recepcji w przychodniach (OR [95%CI] = 2,72 [1,55; 4,76]), edukację pielęgniarek i farmaceutów wraz ze szczepieniami wykonywanymi przez pielęgniarki (OR [95%CI] = 152,95 [9,39; 2490,67]), studentów medycyny</p> |

⁶⁵ Iloraz szans (ang. odds ratio, OR) jest jedną z miar efektu stosowaną w ilościowych opisach wyników metaanaliz. Wartość to iloraz szansy wystąpienia danego punktu końcowego w grupie badanej oraz szansy zaistnienia tego punktu końcowego w grupie kontrolnej. Jeśli OR = 1, to szansa wystąpienia danego punktu końcowego w grupie badanej jest taka sama jak w grupie kontrolnej. Im większa wartość OR ponad 1, tym bardziej spodziewamy się wystąpienia punktu końcowego w grupie badanej względem grupy kontrolnej. Przy wartościach OR mniejszych od 1 spodziewamy się, że interwencja przeprowadzona na grupie badanej zmniejszy szansę wystąpienia punktu końcowego w porównaniu z grupą kontrolną. Wynikom OR towarzyszą obliczone przedziały ufności (ang. confidence interval, CI) dla 95% wyników. Jeśli 95%CI zawiera w sobie wartość 1 to zakładamy, że szansa wystąpienia punktu końcowego w grupie badanej jest taka sama jak szansa wystąpienia punktu końcowego w grupie kontrolnej, czyli analizowana interwencja nie była skuteczna.

| Autor | Metodyka | |
|-------|----------|--|
| | | <p>udzielających porad pacjentom (OR [95%CI] = 1,62 [1,11; 2,35]) oraz różne kwestionariusze przypominające (OR [95%CI] = 1,13 [1,03; 1,24]).</p> <p>Niektóre z interwencji nie mogły zostać poddane metaanalizie ze względu na istotną niejednorodność: 17 badań sprawdzało proste przypomnienia (w tym 11 z 95% CI całkowicie ponad 1), 16 sprawdzało przypomnienia spersonalizowane (w tym 12 z 95% CI całkowicie ponad 1), dwa badania porównywały listy dostosowane do adresata z listami według szablonu (oba z 95% CI całkowicie ponad 1), 4 badania analizujące oddziaływanie oceny ryzyka zdrowotnego (wszystkie z 95% CI całkowicie ponad 1).</p> <p>Jedno badanie z interwencją w postaci loterii z możliwością wygrania darmowych zakupów spożywczych nie było efektywne (OR [95%CI] = 1,04 [0,62; 1,76]; przedział ufności zawiera w sobie wartość 1).</p> <p><i>Poprawianie dostępu do szczepień (6 strategii, 8 badań, 10 ramion badań, 9353 uczestników)</i></p> <p>Przeprowadzono metaanalizę wyników z dwóch badań dotyczących wizyt domowych w porównaniu do zaproszenia do zaszczepienia się w przychodni (OR [95%CI] = 1,30 [1,05; 1,61]) oraz dwóch badań dotyczących szczepień nieodpłatnych dla pacjenta względem szczepień odpłatnych (OR [95%CI] = 2,36 [1,98; 2,82]). Autorzy nie byli w stanie przeprowadzić metaanalizy dla dwóch badań dotyczących wizyt domowych przeprowadzanych przez zespół pielęgniarki i lekarza (oba z 95% CI powyżej wartości 1). Jedno badanie dotyczące wizyt grupowych było skuteczne (OR [95%CI] = 27,2 [1,60; 463,3]), a jedno badanie porównujące wizyty domowe wykonywane wyłącznie w celu zachęcenia do szczepienia względem wizyt domowych wykonywanych w innym celu, w czasie których zachęcanie do szczepienia było celem dodatkowym, nie było skuteczne (przedział ufności zawiera w sobie wartość 1).</p> <p><i>Interwencje ze strony prywatnego dostawcy usług zdrowotnych lub publicznego systemu opieki zdrowotnej (11 strategii, 15 badań, 17 ramion badań, 278524 uczestników)</i></p> <p>Jedna z efektywnych interwencji, która mogła zostać poddana metaanalizie, skupiała się na wynagrodzeniu dla lekarzy (OR [95%CI] = 2,22 [1,77; 2,77]). Skutecznymi interwencjami testowanymi przez indywidualne badania były: przypominanie lekarzom aby szczepili wszystkich pacjentów (OR [95%CI] = 2,47 [1,53; 3,99]), plakaty w przychodniach przedstawiające poziom wyszczepialności i zachęcające do współzawodnictwa między lekarzami (OR [95%CI] = 2,03 [1,86; 2,22]) oraz wzorowanie się na lekarzach, którzy znaleźli się w grupie 10% osiągających najwyższy poziom wyszczepienia (OR [95%CI] = 3,43 [2,37; 4,97]). Autorzy nie byli w stanie przeprowadzić metaanalizy czterech badań, które obejmowały przypomnienia dla lekarzy (trzy badania z 95% CI powyżej wartości 1) oraz trzech badań z mediatorami zachęcającymi do szczepienia (dwa badania z 95% CI powyżej wartości 1).</p> <p>Interwencje, które nie były skuteczne (95%CI dla OR zawierał w sobie wartość 1): porównanie listów przekazywanych przy wypisie ze szpitala do listów skierowanych do lekarzy pierwszego kontaktu; stosowanie plakatów i kart pocztowych względem samym plakatów; porównanie przypomnienia w ramach programu edukacji, wyszczególnienia w środowisku akademickim i porównywania w obrębie grup rówieśniczych względem rozsyłanych pocztą materiałów edukacyjnych; sięganie do dalszych grup w ramach edukacji formalnej połączone z przekazaniem informacji zwrotnej do grup względem samego udzielenia pisemnej informacji zwrotnej; interwencja nakierowana na zwiększenie poziomu wyszczepialności personelu.</p> <p>Podsumowanie:</p> <p>Autorzy pracy zidentyfikowali interwencje, które wykazały się istotnym pozytywnym efektem o niskiej (pocztówki), średniej (spersonalizowane rozmowy telefoniczne) i wysokiej (wizyty domowe, mediatorzy) intensywności, które zwiększyły zapotrzebowanie społeczności na szczepienia, poprawiły dostępność szczepień i zwiększyły odpowiedź ze strony dostawcy usług medycznych lub systemu opieki zdrowotnej. Ogólna ocena dowodów metodą GRADE</p> |

| Autor | Metodyka | |
|--|--|---|
| | | wskazuje na ich jakość jako umiarkowaną. Wnioski autorów są takie same jak w ich pracy z 2014 roku. |
| <p>Wilkinson, 2017⁶⁶</p> | <p>Cel: określenie skuteczności i klinicznej i bezpieczeństwa i szczepionek przeciwko grypie zaprojektowanych dla osób starszych</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do sierpnia 2016 (brak ograniczeń zakresu wyszukiwania)</p> <p>Populacja: osoby starsze (co najmniej 80% w wieku 65+)</p> <p>Interwencja: szczepienie przeciwko grypie z użyciem szczepionki zaprojektowanej dla osób starszych (wysoka dawka inaktywowanej trójwalentnej szczepionki przeciwko grypie podawanej domięśniowo)</p> <p>Komparatory: szczepienie przeciwko grypie z użyciem standardowej szczepionki (standardowa dawka inaktywowanej trójwalentnej szczepionki przeciwko grypie podawanej domięśniowo)</p> <p>Punkty końcowe: zachorowania na grypę potwierdzone przez diagnostykę laboratoryjną</p> | <p>Włączone badania:</p> <p>Zastosowano metodologię przedstawioną w Cochrane Handbook for Systematic Reviewers oraz używając kryteriów Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Protokół badania został zarejestrowany w PROSPERO pod numerem CRD42016039387⁶⁷.</p> <p>Przeszukano bazy: Medline (Ovid), EMBASE (Ovid), Cochrane Library (Wiley), World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov.</p> <p>Przeszukania dokonano stosując model Cochrane Highly Sensitive Search Strategy.</p> <p>Wyniki wyszukiwania w bazach danych uzupełniono o ręcznie przeszukiwanie doniesień konferencyjnych z lat 2011-2016, aby zidentyfikować planowane, trwające oraz niedawno zakończone lecz jeszcze nieopublikowane wyniki badań.</p> <p>Dodatkowo przeszukano bibliografie włączonych publikacji w celu odnalezienia istotnych cytowań.</p> <p>Wyszukiwania nie były ograniczone do przedziału czasowego, języka czy statusu publikacji.</p> <p>W wyniku przeszukiwań zidentyfikowano 2955 publikacji. Po usunięciu 754 duplikatów pozostało 2201 pozycji do analizy treści tytułów i abstraktów. Dwóch autorów niezależnie selekcjonowało artykuły. Po wykluczeniu 2162 pozycji, wybrano 39 publikacji do analizy pełnego tekstu. Na podstawie kryteriów wykluczenia wyłączono: 12 prac ze względu na projekt badania, 8 prac ze względu na interwencję, 10 ze względu na populację oraz 2 ze względu na punkty końcowe. W sumie włączono 7 randomizowanych badań z grupą kontrolną.</p> <p>Włączone publikacje powstały między 2006 a 2014 rokiem. Wszystkie przeszły etap recenzji. Interwencje odbywały się w warunkach ambulatoryjnych i dotyczyły osób o dobrym zdrowiu. Wyjątkiem jest jedna praca, która opisywała populację osób starszych przebywających w placówkach opieki długoterminowej.</p> <p>Ograniczenia włączonych badań:</p> <p>Większość badań została przeprowadzona w krajach Ameryki Północnej.</p> <p>Ograniczeniem badania była niejednorodność metodologiczna i kliniczna analizowanych danych. Skutkiem tego był wysoki stopień statystycznej niejednorodności obserwowany w estymatorach drugorzędowych punktów końcowych zarówno dla immunogenności jak i seroprotekcji.</p> <p>Badanie obejmowało różne sezony grypy, przez co krążące szczepy miały odmienne właściwości ze względu na ich zmienność genetyczną. Zmienne były także stosowane szczepionki przeciwko sezonowej grypie, które co roku są produkowane w oparciu o zaktualizowane prognozy szczepów. Jedynie 2 badania (25%) obejmowały nakładające się sezony grypy.</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski:</p> <p>W badaniach poddanych metaanalizie obejmujących 41141 uczestników, w tym 22097 w grupie badanej i 19044 w grupie kontrolnej, zgłaszano przypadki zachorowania na grypę potwierdzone przez diagnostykę laboratoryjną.</p> |

⁶⁶ Wilkinson, K., Wei, Y., Szwajcer, A., Rabbani, R., Zarychanski, R., Abou-Setta, A. M., & Mahmud, S. M. (2017). Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 35(21), 2775-2780.

⁶⁷ http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42016039387

| Autor | Metodyka | |
|---------------------------------------|---|---|
| | <p>Metodyka: przegląd systematyczny z metaanalizą RCT</p> <p>Źródła finansowania: badanie nie otrzymało celowego grantu na jego wykonanie</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p> | <p>Połączone ryzyko względne⁶⁸ (RR) dla potwierdzonych przypadków grypy w grupie zaszczepionej wysoką dawką szczepionki w porównaniu do grupy zaszczepionej podstawową dawką wynosiła RR [95%CI] = 0,76 [0,65; 0,90] przy wyniku testu statystycznego⁶⁹ niejednorodności wyników $I^2 = 0$. Otrzymany wynik RR odpowiada 24% zwiększenia skuteczności eksperymentalnej szczepienia w grupie badanej względem grupy kontrolnej, wskazując na korzyść z zastosowania wyższej dawki względem dawki podstawowej w badanej populacji.</p> <p>Na podstawie analizy danych statystycznych pozyskanych na podstawie analizy publikacji, autorzy wskazują na ogromną rolę, jaką ma dobre dopasowanie szczepów zastosowanych w szczepionce do szczepów faktycznie powodujących zachorowania w danym sezonie. Przy dobrym dopasowaniu szczepów stosowane wysokiej dawki względem standardowej dawki daje lepszą ochronę (RR [95%CI] = 0,65 [0,48; 0,87]). W sezonach, w których dopasowanie szczepów było słabe, efekt nie jest istotny statystycznie (RR [95%CI] = 0,83 [0,67; 1,02], przedział ufności zawiera w sobie wartość 1).</p> <p>We włączonych badaniach nie odnotowano następujących działań niepożądanych, będących skutkiem podania szczepionki: śmierć, wystąpienie Zespołu Guillaina-Barrégo, wstrząs anafilaktyczny. W jednym z badań w grupie kontrolnej wystąpił przypadek porażenia nerwu twarzonego po podaniu standardowej dawki szczepionki.</p> <p>Podsumowanie:</p> <p>Istnieją ograniczone dowody na to, że wysoka dawka inaktywowanej trójwalentnej szczepionki przeciwko grypie podawana w trybie ambulatoryjnym pacjentom o ustabilizowanej sytuacji zdrowotnej w wieku powyżej 65 roku życia może być powiązana ze spadkiem liczby zachorowań na grypę potwierdzonych przez diagnostykę laboratoryjną w porównaniu do zastosowania w analogicznych warunkach dawki zwykłej.</p> <p>Całkowite oddziaływanie interwencji pozostaje niepewne ze względu na niewielką liczbę randomizowanych badań z grupą kontrolną przedstawiających skuteczność eksperymentalną szczepienia przeciwko infekcjom wirusem grypy oraz z powodu braku dowodów dla klinicznie istotnych punktów końcowych.</p> |
| <p>Dyda, 2016⁷⁰</p> | <p>Cel: synteza informacji na temat poziomu wyszczepialności przeciwko grypie</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od stycznia 1990 do maja 2015</p> <p>Populacja: populacja ogólna</p> | <p>Włączone badania:</p> <p>Przegląd został opracowany zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p>Przeszukano bazy: Medline, Cochrane Library, Embase</p> <p>Wyniki uzupełniono o szarą literaturę – raporty rządowe oraz wyniki pozyskane przez przeszukanie Internetu za pomocą narzędzi Google Search i Google Scholar. W celu włączenia istotnych publikacji dodatkowo przeszukano bibliografie wybranych artykułów oraz skonsultowano się z ekspertami z dziedziny.</p> <p>Kryteria włączenia: przedstawia poziom wyszczepialności przeciwko grypie w populacji osób dorosłych; publikacja między styczniem 1990 a majem 2015; uwzględniały populację Australii według kryterium geograficznego.</p> |

⁶⁸ Ryzyko względne (ang. relative risk, RR), inaczej hazard względny, jest miarą efektu stosowaną w ilościowych opisach wyników metaanaliz. Wartość to iloraz prawdopodobieństwa wystąpienia danego punktu końcowego w grupie badanej oraz prawdopodobieństwa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie kontrolnej. Jeśli RR = 1, to prawdopodobieństwo wystąpienia danego punktu końcowego w grupie badanej jest takie samo jak w grupie kontrolnej. Im większa wartość RR ponad 1, tym bardziej spodziewamy się wystąpienia punktu końcowego w grupie badanej względem grupy kontrolnej. Przy wartościach RR mniejszych od 1 spodziewamy się, że interwencja przeprowadzona na grupie badanej zmniejszy prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego w porównaniu z grupą kontrolną. Wynikom RR towarzyszą obliczone przedziały ufności (ang. confidence interval, CI) dla 95% wyników. Jeśli 95%CI zawiera w sobie wartość 1 to zakładamy, że prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego w grupie badanej jest takie samo jak prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego w grupie kontrolnej, czyli analizowana interwencja nie była skuteczna.

⁶⁹ Stosowany w przeglądach systematycznych test statystyczny I^2 dostarcza informacji na temat niejednorodności wyników. Opisuje w jakim stopniu różnice w oszacowaniu efektu wynikają z niejednorodności wyników badań, a w jakim można je uznać za dzieło przypadku. I^2 przyjmuje wartości w zakresie od 0 do 100%. Przy wyliczeniu wartości ujemnych przyjmuje się wartość 0%. Im niższa wartość I^2 , tym mniejszy wpływ niejednorodności badań pierwotnych na wyniki metaanalizy.

⁷⁰ Dyda, A., Karki, S., Hayen, A., MacIntyre, C. R., Menzies, R., Banks, E., ... & Liu, B. (2016). Influenza and pneumococcal vaccination in Australian adults: a systematic review of coverage and factors associated with uptake. BMC infectious diseases, 16(1), 515.

| Autor | Metodyka | |
|-------|---|---|
| | <p>Australii z podziałem na grupy wiekowe 18-64 i 65+</p> <p>Interwencja: szczepienie przeciwko grypie</p> <p>Komparatory: brak</p> <p>Punkty końcowe: Wyszczepialność</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny i metaanaliza badań przekrojowych i kohortowych</p> <p>Źródła finansowania: National Health and Medical Research Council ufundował stypendium dla autorów o inicjałach AD, BL, JK i EB, a także wsparł projekt grantem o numerze 1048180.</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.</p> | <p>Kryteria wyłączenia: badanie opisywało poziom wyszczepialności tylko u konkretnej grupy (np. pracownicy służby zdrowia, kobiety w ciąży); dane dotyczące pandemii grypy H1N1 (powstała osobna publikacja poświęcona temu tematowi).</p> <p>Wstępna strategia wyszukiwania dostarczyła w sumie 219 pozycji literatury, z których 45 było duplikatami. Po zapoznaniu się z tytułami i abstraktami, wybrano pełne teksty 44 doniesień, z czego 22 (15 prac recenzowanych i 7 nierecenzowanych) spełniły kryteria włączenia dla pracy przeglądowej. Wśród doniesień, które nie spełniły kryteriów włączenia: 10 nie podało poziomu wyszczepialności, 4 analizowały interwencję bez podawania poziomu wyszczepialności, 4 odnosiły się do określonej subpopulacji, 3 omawiały jedynie temat skuteczności eksperymentalnej lub bezpieczeństwa, a jedna publikacja omawiała podzbiór danych włączony do analizy w innej z omawianych prac. W sumie znaleziono 18 publikacji opisujących coroczny poziom wyszczepienia przeciwko grypie w populacji ogólnej, z czego 16 (88,9%) zawierało dane dotyczące grupy wiekowej 65+.</p> <p>Dwóch autorów niezależnie pozyskało dane z publikacji. Dane zostały podzielone na dwie grupy wiekowe: 18-64 i 65+.</p> <p>Ograniczenia włączonych badań: Populacja objęta szczepieniami przeciwko grypie w poszczególnych badaniach nie zawsze była podzielona na spójne grupy wiekowe i/lub surowe dane nie były dostępne. Ograniczyło to liczbę badań, które mogły zostać włączone do metaanalizy.</p> <p>Dodatkowo wiele raportów na temat wyszczepialności zostało odnalezionych w tzw. „szarej literaturze” zamiast w łatwo podlegających przeszukiwaniu, elektronicznych bazach danych, przez co istnieje prawdopodobieństwo, że część źródeł została pominięta. Autorzy pracy starali się zminimalizować ten efekt przez przeprowadzenie konsultacji z ekspertami.</p> <p>Większość badań opierała się na danych zgłaszanych bezpośrednio przez pacjenta. Taka forma zbierania danych jest w przypadku grypy wysoko czuła, lecz nisko swoista, co może prowadzić do zawyżenia obserwowanych wartości. Na dzień publikacji artykułu odnotowano bardzo niewiele działań wykonanych, aby zweryfikować zgłoszenia dostawców usług medycznych i państwowe bazy danych, które były wykorzystane w innych analizach do oszacowania poziomu wyszczepialności. Jest możliwym, że te źródła nie doszacowały poziomu wyszczepialności ze względu na odbywanie się szczepień w różnych lokalizacjach lub na brak wprowadzania danych przez dostawców usług medycznych do państwowych baz danych.</p> <p>Analizowane dane charakteryzowały się bardzo wysoką niejednorodnością wyrażoną przez I^2. Dla wyników dotyczących osób starszych w okresie bez refundacji wartość to $I^2 = 93,9\%$, $p < 0,001$, zaś po wprowadzeniu refundacji $I^2 = 94,1\%$, $p < 0,001$.</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski: Dla osób w wieku 65+ poziom corocznej wyszczepialności przeciw grypie w latach 1990-2015 mieścił się w zakresie od 44,4% do 82,4%. W roku 1999 wprowadzono w Australii pełną refundację, w związku z czym dane analizowano w dwóch przedziałach – przed wprowadzeniem refundacji (1990-1998) i po wprowadzeniu refundacji (1999-2015). Przed wprowadzeniem refundacji poziom wyszczepialności mieścił się w zakresie od 44,4% do 71,3%, zaś po wprowadzeniu refundacji od 63,9% do 82,4%. Poziom wyszczepienia był istotnie wyższy po wprowadzeniu pełnej refundacji ($p > 0,001$ [sic]). Podsumowanie poziomu wyszczepienia przed 1999 rokiem z 10 źródeł danych wynosiła % [95%CI] = 61,3% [58,0%; 64,6%], zaś po 1999 roku z 27 punktów danych % [95%CI] = 74,8% [73,4%; 76,2%].</p> <p>Wyższy poziom wyszczepialności przeciwko grypie wśród osób w grupie wiekowej 65+ w Australii od momentu rozpoczęcia finansowania szczepień sugeruje, że programy pokrywające koszt szczepienia mogą zwiększyć poziom wyszczepialności wśród osób dorosłych. Jednakże inne czynniki także mogą</p> |

| Autor | Metodyka | |
|---|--|---|
| | | <p>mieć udział w procesie, ponieważ pomimo finansowania też innych szczepionek obserwuje się różnice w poziomie wyszczepialności między nimi.</p> <p>Dodatkowo w grupie wiekowej 18-64 z obecnymi czynnikami ryzyka, dla których od 2010 szczepionki także są bezpłatne, poziom wyszczepialności jest znacznie niższy (dwa badania podające wyszczepialności 44,7% i 49,2%) niż w grupie 65+, gdzie jedynym kryterium nieodpłatności jest wiek. Wynik ten sugeruje, że chociaż wprowadzenie bezpłatnych szczepionek jest istotne, to jednak sposób realizacji także ma znaczenie na osiągnięty poziom wyszczepialności. Podkreśla to również złożoną naturę szczepienia osób dorosłych i wyzwania jakie stawia osiągnięcie wysokiego poziomu wyszczepialności w niektórych populacjach. Niższy poziom wyszczepialności jest często obserwowany w programach nakierowanych na wąsko zdefiniowaną grupę docelową, ponieważ z powodu większej złożoności trudniej jest zidentyfikować osoby, które mogą z niego skorzystać. Dodatkowo w takich programach osoby mogą nie być świadome, że należą do grupy, która może wziąć udział w programie.</p> <p>Istnieją dowody na to wyszczepialność dorosłych w grupach wspieranych finansowo może być podniesiona, jeśli połączyć ją z innymi strategiami koncentrującymi się na podstawowej opiece zdrowotnej.</p> <p>Podsumowanie:</p> <p>W wyniku przeprowadzonych badań ustalono, że chociaż większość osób w wieku 65+ otrzymuje szczepienie przeciwko grypie, to wyszczepialność nadal jest niższa niż przy szczepionkach stosowanych w wieku dziecięcym. W grupie wiekowej 18-64 osoby z obecnymi czynnikami ryzyka i mogących korzystać od 2010 roku z bezpłatnych szczepień przeciw grypie, poziom wyszczepialności przeciwko grypie jest na znacznie niższym poziomie niż w przypadku osób 65+. To stwierdzenie popiera przypuszczenia, że programy szczepień nakierowane na wąsko zdefiniowaną grupę docelową są mniej skuteczne przy osiąganiu wysokiego poziomu wyszczepialności.</p> <p>Oficjalny narodowy program szczepień dla populacji dorosłych i prowadzenie systematycznych pomiarów w celu ogólnej poprawy wyszczepialności są potrzebne. Takie środki mogą zawierać zachęty i kluczowe dla oceny wydajności wskaźniki. Prezentowana praca podkreśla niewielką liczbę źródeł informacji dotyczących poziomu wyszczepialności przeciwko grypie istniejących w czasie przygotowywania manuskryptu. Autorzy postulują, że potrzeba więcej danych dla uzyskania lepszych oszacowań poziomu wyszczepienia oraz dla identyfikacji grup podwyższonego ryzyka, wśród których wyszczepialność mogłaby zostać poprawiona.</p> |
| <p>Darvishian, 2014⁷¹</p> | <p>Cel: ocena efektywności praktycznej szczepienia przeciwko grypie</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do lipca 2014</p> <p>Populacja: funkcjonujące samodzielnie osoby w wieku 60+</p> <p>Interwencja: szczepienie przeciwko grypie sezonowej</p> | <p>Włączone badania:</p> <p>Przeszukano bazy: Cochrane library, Medline (Pubmed), Embase</p> <p>W wyniku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 3875 publikacji (100 przez Cochrane library, 2640 przez Pubmed oraz 1135 przez Embase). Usunięto 900 duplikatów, co dało 2975 pozycji do analizy pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z przyjętymi kryteriami włączenia. Wybrano 201 prac do analizy pełnego tekstu publikacji. Wykluczono 166 pozycji, w tym: 39 nie obejmowało populacji osób starszych, 67 omawiało temat grypy pandemicznej, 14 skupiało się na grupach z określonymi współwystępującymi chorobami, 8 dotyczyło badań tymczasowych lub w czasie trwania sezonu, 18 nie stosowało metodyki typu test-negative design, 6 stanowiło wyniki pracy I-Move, 5 nie udostępniło surowych danych, 6 analizowało dane już omówione w innej publikacji, 2 nie omawiało trójwalentnej szczepionki przeciwko grypie oraz 1 opisywał przypadki bez wyraźnych objawów grypy czy grypopodobnych. Ostatecznie 35 publikacji zostało wykorzystanych do analizy jakościowej. Zawierały one 53 zbiory danych, na których przeprowadzono metaanalizę.</p> <p>Dwóch autorów niezależnie pozyskało dane z wybranych publikacji.</p> |

⁷¹ Darvishian, M., Bijlsma, M. J., Hak, E., & van den Heuvel, E. R. (2014). Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: a meta-analysis of test-negative design case-control studies. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(12), 1228-1239.

| Autor | Metodyka | |
|-------|---|--|
| | <p>Komparatory: brak szczepienia przeciwko grypie</p> <p>Punkty końcowe: zachorowanie na grypę potwierdzone diagnostyką laboratoryjną</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny z metaanalizą badań kliniczno-kontrolnych typu <i>test-negative design</i>⁷²</p> <p>Źródła finansowania: badania nie otrzymały finansowania</p> <p>Konflikt interesów: autorzy deklarują brak konfliktu interesów</p> | <p>Ograniczenia włączonych badań:</p> <p>Wyszukiwanie zostało ograniczone do publikacji w języku angielskim, co mogło spowodować pominięcie istotnych doniesień opublikowanych w innych językach.</p> <p>W niektórych publikacjach populacja została przedstawiona w postaci, która uniemożliwiała analizę grupy wiekowej 60+. Mimo próby skontaktowania się z ich autorami nie udało się pozyskać informacji na temat wszystkich badań, które potencjalnie mogłyby zostać włączone do metaanalizy.</p> <p>W większości badań uczestnicy zostali scharakteryzowani jedynie jako przynależący do szerokiej grupy wiekowej zamiast do węższych przedziałów wiekowych, przez co nie było możliwym rozszerzenie analizy o dodatkowe parametry jak np. stan zdrowia czy współwystępujące choroby.</p> <p>Większości doniesień nie zawierała informacji o szczepach wykorzystanych w szczepionkach i szczepach krążących w środowisku, dane te zostały pozyskane ze strony Światowej Organizacji Zdrowia. Z tego powodu decyzja o dobrym lub złym dopasowaniu do wirusa będącego w obiegu w środowisku została podjęta na podstawie macierzy inhibicji hemaglutynacji, a nie na podstawie nowszych metod opartych na DNA czy białkach.</p> <p>Zastosowany model statystyczny przeprowadzania metaanalizy badań kliniczno-kontrolny typu test-negative design nie był wcześniej stosowany.</p> <p>Autorzy pracy nie byli w stanie przedstawić efektywności praktycznej szczepienia przeciwko grypie w okresach innych niż epidemiczne z powodu zbyt małej ilości dostępnych danych względem ilości wymaganych do zastosowania modelu.</p> <p>Przyjęta metodologia w analizowanych badaniach w postaci badania kliniczno-kontrolnego typu test-negative design sprawia, że do statystycznego wyznaczenia efektywności szczepienia przeciwko grypie wykorzystano wyłącznie dane osób, które zgłosiły się po pomoc lekarską. Brak jest informacji na temat osób, które zachorowały na grypę, ale nie zgłosiły się do lekarza.</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski:</p> <p>Szczepienie przeciwko grypie osób w wieku 60+ cechowało się istotną statystycznie efektywnością praktyczną w czasie wybuchu epidemii. Jej wartość różniła się w zależności od obszaru objętego epidemią i dopasowania szczepu wirusa zastosowanego w szczepionce do szczepu będącego w obiegu w środowisku. Przy epidemiach obejmujących obszar lokalny i dla dobrego dopasowania iloraz szans wyniósł OR [95%CI] = 0,42 [0,30; 0,60] i był to wynik najlepszy. W tych samych warunkach, jednak przy braku dopasowania, wynik był słabszy i wynosił OR [95%CI] = 0,57 [0,41; 0,79]. Przy epidemiach obejmujących szeroki obszar i dla dobrego dopasowania iloraz szans wyniósł OR [95%CI] = 0,54 [0,46; 0,62], zaś przy braku dopasowania OR [95%CI] = 0,72 [0,60; 0,85]. Dla poprawionej czytelności wyniki przedstawiono w tabeli (Tabela 17).</p> <p>Efektywność praktyczna szczepienia była statystycznie istotna w okresie pojedynczych zachorowań, jednak wyłącznie gdy zastosowany szczep wirusa był dobrze dopasowany do szczepu będącego w obiegu (OR [95%] = 0,69 [0,48;0,99]).</p> |

⁷² Badanie kliniczno-kontrolne typu *test-negative design* służy do analizy efektywności praktycznej szczepionki. Badanie obejmuje osoby, które zgłaszają się do lekarza i z typowymi dla danej choroby objawami. Pierwszym kryterium podziału jest fakt dokonania szczepienia, co klasyfikuje każdego pacjenta do grupy zaszczipionych lub niezaszczepionych. Następnie u wszystkich uczestników potwierdzana jest za pomocą diagnostyki laboratoryjnej obecność specyficznego czynnika patogennego, przeciwko któremu ma chronić szczepionka. Jest to drugie kryterium, które dzieli uczestników badania na osoby z pozytywnym i negatywnym wynikiem testu. W ten sposób powstają cztery grupy, których liczebność może zostać wykorzystana do statystycznego wyznaczenia efektywności i ryzyka względnego szczepionki.

| Autor | Metodyka | Tabela 17. Porównanie ilorazów szans (OR) między typami zdarzeń i jakością dopasowania. | | |
|-------|----------|--|-------------------------------------|--------------------------------------|
| | | Typ zdarzenia | Dobre dopasowanie OR [95%CI] | Brak dopasowania OR [95%CI] |
| | | Epidemia na szerokim obszarze | 0,54 [0,46; 0,62] | 0,72 [0,60; 0,85] |
| | | Epidemia lokalna | 0,42 [0,30; 0,60] | 0,57 [0,41; 0,79] |
| | | Sporadyczne zachorowania | 0,69 [0,48; 0,99] | Wynik nie jest istotny statystycznie |
| | | Podsumowanie: | | |
| | | Szczepienie osób w wieku 60+ przeciwko grypie ma istotną statystycznie efektywność praktyczną przy obniżaniu liczby przypadków zachorowania na grypę potwierdzonych diagnostyką laboratoryjną w czasie trwania epidemii tej choroby. | | |
| | | Dobre dopasowanie szczepów ma wpływ na wyższą efektywność praktyczną szczepionki. | | |

Tabela 18. Charakterystyka odnalezionych RCT dot. skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (data publikacji po dacie ostatniego wyszukiwania w odnalezionej metaanalizie tj. po lipcu 2017).

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|--|
| <p>Vajo, 2019⁷³</p> <p>Źródło finansowania: autorzy deklarują, że źródło finansowania (Omninvest LTD, Budapeszt, Węgry) nie miało wpływu na przeprowadzenie badania i przygotowanie manuskryptu</p> | <p>Rodzaj badania: wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, typu non-inferiority badanie z grupą kontrolną</p> <p>Opis metody randomizacji: tak</p> <p>Zaślepienie: tak</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Do badania przystąpiło 718 osób. Po badaniach przesiewowych wykluczono 3 osoby (1 osoba była w trakcie leczenia, 2 osoby nie wyraziły zgody na pobranie krwi). Przydzielono losowo 715 osób do dwóch grup – badanej i kontrolnej. Badanie ukończyło 701 osób, a 14 zostało wyłączonych (1 osoba była hospitalizowana z przyczyny niezwiązanej z badaniem, 1 osoba zmarła przed pierwszą wizytą z przyczyny niezwiązanej z badaniem, 1 osoba nie pojawiła się na pierwszej wizycie z powodu przebywania w podróży, 3 osoby odmówiły pojawienia się na pierwszej wizycie, 3 osoby nie</p> | <p>Kryteria włączenia: grupa osób o dobrym zdrowiu w wieku 60+; uczestnikami badania były tylko osoby rasy Kaukaskiej.</p> <p>Kryteria wykluczenia: ciąża; karmienie piersią; brak zgody na stosowanie metod antykoncepcji wśród kobiet z potencjalnie mogących zajść w ciążę; nadwrażliwość na: jaja kurze, białka kurze, tiomersal, formaldehyd, gentamycynę, cyprofloksacyne, neomycynę lub inne składniki szczepionki; szok anafilaktyczny w historii pacjenta; objawy neurologiczne po podaniu jakiegokolwiek szczepionki w historii pacjenta; zespół Guillaina-Barrégo w historii pacjenta; nowotwór złośliwy; choroba autoimmunologiczna; zaawansowana choroba miażdżycowa; powikłana cukrzyca; ostra lub postępująca choroba wątroby; ostra lub postępująca choroba nerek; zastoinowa niewydolność serca; terapia immunosupresyjna w ciągu 36</p> | <p>serokonwersja, seroprotekcja, proporcja GMT⁷⁴ przeciwciał przed i po szczepieniu</p> |

⁷³ Vajo, Z., Kalabay, L., Vajo, P., Balaton, G., Rozsa, N., & Torzsa, P. (2019). Licensing the first reduced, 6 µg dose whole virion, aluminum adjuvanted seasonal influenza vaccine—A randomized-controlled multicenter trial. *Vaccine*, 37(2), 258-264.

⁷⁴ GMT, geometric mean titer – średnia geometryczna mian

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|--|---|
| | <p>pojawily się na pierwszej wizycie, 3 osoby nie pojawily się na wizycie kontrolnej, 2 osoby zmarly z przyczyny niezwiązanej z badaniem).</p> <p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe</p> <p>Okres obserwacji: do 24 października 2011 do 21 marca 2012</p> <p>Analiza statystyczna: porównanie granic 95% przedziałów ufności dla punktów końcowych</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: non-inferiority</p> <p>Interwencja badana: szczepienie przeciwko sezonowej grypie o zmniejszonej dawce hemaglutyniny (6 µg)</p> <p>Interwencja kontrolna: szczepienie przeciwko sezonowej grypie ze standardową dawką hemaglutyniny (15 µg)</p> | <p>miesiące przed szczepieniem; jednoczesne leczenie kortykosteroidami (w tym wziewne kortykosteroidy w dużych dawkach); przyjmowanie immunostymulantów; przyjmowanie immunoglobulin, produktów krwiopochodnych i/lub pochodnych osocza w ciągu 3 miesięcy przed szczepieniem; zakażenie HIV, HBV lub HCV; gorączka >37°C w ciągu 3 dni przed szczepieniem; terapia szczepionką w ciągu 4 tygodni; szczepienie przeciwko grypie w ciągu 6 miesięcy przed szczepieniem; eksperymentalna terapia lekowa w ciągu 4 tygodni przed szczepieniem; jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym; choroba psychiczna, która może wpływać na zdolność podejmowania decyzji; nadużywanie alkoholu lub narkotyków.</p> | |
| <p>Madan 2017⁷⁵</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> projekt został sfinansowany przez Biomedical Research and Development Authority of the United States Department of Health and Human Services, numer kontraktu HHSO100200700029C oraz firmę GlaxoSmithKline Biologicals SA, która opłaciła koszty związane z badaniami i publikację manuskryptu</p> | <p>Rodzaj badania: wieloośrodkowe, zaślepione, randomizowane badanie kliniczne w fazie II z grupą kontrolną</p> <p>Opis metody randomizacji: nie</p> <p>Zaślepienie: tak</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak</p> <p>Opis utraty chorych z badania: W badaniu wzięło udział 360 osób, z czego 347 osoby ukończyło pełen program. Przyczyny: przyjęcie przez uczestnika szczepionki lub leków zabronionych przez protokół, stan zdrowia znajdujący się w kryteriach wykluczenia, niezgodność z harmonogramem szczepień, niezgodność z harmonogramem pobierania próbek krwi, brak istotnych danych serologicznych, podanie tylko jeden dawki.</p> <p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe</p> <p>Okres obserwacji: od 25 września 2013 do 4 grudnia 2013</p> | <p>Kryteria włączenia: zdrowe osoby w wieku 65+</p> <p>Kryteria wykluczenia: obecność lub dowody diagnozy neurologicznej lub psychiatrycznej, które, mimo że były stabilne, zostały uznane przez badacza za uniemożliwiające potencjalnemu uczestnikowi dostarczenie dokładnych raportów bezpieczeństwa; obecność lub dowód nadużywania substancji; diagnoza raka lub leczenie raka w ciągu 3 lat; diagnoza nadmiernej senności w ciągu dnia, narkolepsji lub historii narkolepsji u rodzica, rodzeństwa lub dziecka; obecność temperatury $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ lub ostre objawy większe niż „łagodne” ciężkości w zaplanowanym terminie pierwszego szczepienia; leki immunosupresyjne lub modyfikujące układ odpornościowy w ciągu 6 miesięcy od pierwszego badania szczepionki/placebo; podejrzwany lub potwierdzony stan immunosupresyjny lub niedobór odporności; jakiegokolwiek znaczące zaburzenie krzepnięcia lub leczenia pochodnymi warfaryny lub heparyny; przyjęcie ogólnoustrojowych</p> | <p>wskaźniki seroprotekcji, serokonwersji, mikroneutralizacji</p> |

⁷⁵ Madan, A., Ferguson, M., Rheault, P., Seiden, D., Toma, A., Friel, D., ... & Schuind, A. (2017). Immunogenicity and safety of an AS03-adjuvanted H7N1 vaccine in adults 65 years of age and older: A phase II, observer-blind, randomized, controlled trial. *Vaccine*, 35(15), 1865-1872.

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|--|---|----------------|
| | <p>Analiza statystyczna: porównanie granic 95% przedziałów ufności dla punktów końcowych</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: ocena uzyskania odpowiedzi immunologicznej</p> <p>Interwencja badana: podanie szczepionki przeciwko szczepowi H7N1 w dwóch dawkach</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo</p> | <p>glikokortykosteroidów w ciągu 30 dni przed pierwszą badaną szczepionką/placebo lub jakimkolwiek innym cytotoksycznym, podanie nieaktywnej szczepionki w ciągu 14 dni lub żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanej szczepionki/placebo; ostre rozwijające się zaburzenie neurologiczne lub zespół Guillain Barré w ciągu 42 dni od otrzymania wcześniejszej sezonowej lub pandemicznej szczepionki przeciw grypie; wcześniejsze podanie jakiegokolwiek szczepionki H7 lub choroby H7 potwierdzonej przez lekarza; planowane podanie jakiegokolwiek szczepionki innej niż badana szczepionka/placebo przed pobraniem krwi w dniu 42 wizyty; przyjęcie jakichkolwiek immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu 90 dni przed pierwszą dawką badanej szczepionki/placebo lub planowane podawanie w okresie badania; stosowanie jakiegokolwiek produktu badanego lub niezarejestrowanego w ciągu 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki/placebo lub planowane stosowanie w okresie badania; wszelkie znane lub podejrzewane uczulenia na jakikolwiek składnik szczepionek przeciw grypie lub składnik stosowany w procesie wytwarzania szczepionki badanej, w tym reakcja typu anafilaktycznego na spożycie jaj; lub historia ciężkiej niepożądananej reakcji na poprzednią szczepionkę przeciw grypie; każdy warunek, który zdaniem badacza uniemożliwił uczestnikowi wzięcie udziału w badaniu.</p> | |

Wyniki dla punktów końcowych w badaniu Vajo

Skuteczność

Tabela 19. Wyniki liczbowe dla punktów końcowych w grupie wiekowej 60 i więcej lat w RCT Vajo 2019.

| Szczep | Kryteria rejestracji (dolna granica 95%CI) | Wyniki dla dawki zmniejszonej (6 µg) [95%CI] N = 347 | Wyniki dla dawki standardowej (15 µg) [95%CI] N = 354 |
|--------|--|---|--|
| H1N1 | Serokonwersja ≥ 30% | 68,3% [63,1; 73,2] | 67,8% [62,7; 72,6] |
| | Proporcja GMT ≥ 2.0 | 5,52 [4,95; 6,15] | 5,24 [4,68; 5,86] |
| | Seroprotekcja ≥ 60% | 82,7 [78,3; 86,5] | 83,3 [79,0; 87,1] |
| H3N2 | Serokonwersja ≥ 30% | 60,2% [54,9; 65,4] | 58,2% [52,9; 63,4] |
| | Proporcja GMT ≥ 2.0 | 4,54 [4,08; 5,05] | 4,36 [3,91; 4,85] |
| | Seroprotekcja ≥ 60% | 95,4 [92,6; 97,3] | 96,9 [94,5; 98,4] |
| B | Serokonwersja ≥ 30% | 56,2% [50,8; 61,5] | 64,4% [59,2; 69,4] |
| | Proporcja GMT ≥ 2.0 | 4,00 [3,61; 4,43] | 4,24 [3,84; 4,68] |
| | Seroprotekcja ≥ 60% | 75,5 [70,6; 79,9] | 82,2 [77,8; 86,0] |

N – liczba uczestników, która ukończyła badanie

Bezpieczeństwo

Tabela 20. Możliwie lub prawdopodobnie powiązane z podaniem szczepionki zdarzenia niepożądane przedstawione w RCT Vajo 2019. Dane zostały zaprezentowane w formie, która nie pozwala na analizę wyłącznie grupy wiekowej ≥60 lat i dotyczą wszystkich (N = 1179) uczestników badania, z czego 59% (N = 701) stanowią osoby w wieku ≥60 lat.

| Obszar | Reakcja | Dawka zmniejszona (6 µg) | | | | Dawka standardowa (15 µg) | | | |
|---|----------------------------------|--------------------------|------------------|---------|-------|---------------------------|------------------|---------|-------|
| | | Łagodne | Umiar- kowane | Ciężkie | Razem | Łagodne | Umiar- kowane | Ciężkie | Razem |
| Przewód pokarmowy | Nudności | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Dreszcze | 5 | 3 | 0 | 8 | 9 | 0 | 0 | 9 |
| | Złe samopoczucie | 18 | 2 | 0 | 20 | 18 | 2 | 0 | 20 |
| | Gorączka | 10 | 0 | 0 | 10 | 11 | 0 | 0 | 11 |
| | Rumień w miejscu szczepienia | 58 | 2 | 0 | 60 | 54 | 7 | 0 | 61 |
| | Krwak w miejscu szczepienia | 3 | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| | Stwardnienie miejsca szczepienia | 49 | 5 | 0 | 54 | 51 | 7 | 0 | 58 |
| | Ból w miejscu szczepienia | 132 | 3 | 0 | 135 | 121 | 4 | 0 | 125 |
| Układ mięśniowo-szkieletowy | Obrzęk w miejscu szczepienia | 41 | 6 | 0 | 47 | 36 | 10 | 0 | 46 |
| | Bóle mięśni | 17 | 2 | 0 | 19 | 16 | 4 | 0 | 20 |

| | | Dawka zmniejszona (6 µg) | | | | Dawka standardowa (15 µg) | | | |
|---------------|---------------|--------------------------|---|---|----|---------------------------|---|---|----|
| Układ nerwowy | Zawroty głowy | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Ból głowy | 14 | 1 | 0 | 15 | 14 | 4 | 0 | 18 |
| | Hipoestezja | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Skóra | Pokrzywka | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |

Do badania przystąpiło 718 osób. Po badaniach przesiewowych wykluczono 3 osoby (1 osoba była w trakcie leczenia, 2 osoby nie wyraziły zgody na pobranie krwi). Przydzielono losowo 715 osób do dwóch grup – badanej i kontrolnej. Badanie ukończyło 701 osób, a 14 zostało wyłączonych (1 osoba była hospitalizowana z przyczyny niezwiązanej z badaniem, 1 osoba zmarła przed pierwszą wizytą z przyczyny niezwiązanej z badaniem, 1 osoba nie pojawiła się na pierwszej wizycie z powodu przebywania w podróży, 3 osoby odmówiły pojawienia się na pierwszej wizycie, 3 osoby nie pojawiły się na pierwszej wizycie, 3 osoby nie pojawiły się na wizycie kontrolnej, 2 osoby zmarły z przyczyny niezwiązanej z badaniem).

Po przeanalizowaniu zebranych wyników wykazano, że interwencja (nowa szczepionka zawierająca 6 µg hemaglutyniny) jest nie gorsza niż komparator (standardowa szczepionka zawierająca 15 µg hemaglutyniny). Po 21 dniach od zaszczepienia górna granica dwustronnego 95%CI różnicy między poziomami serokonwersji nie przekraczała 10%. Także różnica logarytmów dziesiętnych GMT przeciwciał i ich 95% przedziały ufności zostały wyliczone dla punktów końcowych. Ponieważ dolne granice CI miały wartości wyższe niż -0,405 w każdym z przypadków, można stwierdzić, że nowa szczepionka (interwencja) jest nie gorsza niż standardowa szczepionka (komparator). Istotny statystycznie wynik uzyskano dla wszystkich przebadanych szczepów. Wyniki liczbowe dla punktów końcowych zostały przedstawione w Tabeli 19.

Podanie zarówno nowej jak i standardowej szczepionki było dobrze tolerowane przez uczestników badania. Nie zaobserwowano poważnych ani ciężkich zdarzeń niepożądanych możliwie lub prawdopodobnie powiązanych ze szczepieniem. Obie szczepionki, zarówno nowa jak i standardowa, okazały się być bezpiecznymi. U uczestników badania nie zaobserwowano powiązanych z podaniem szczepionki, istotnych klinicznie zmian w stanie fizycznym ani w zakresie parametrów życiowych. Nie było istotnych różnic między profilami bezpieczeństwa nowej i standardowej szczepionki. Jednym z czynników, które mogły mieć wpływ na osiągnięcie wysokiego poziomu bezpieczeństwa, jest lepsze oczyszczenie obu szczepionek z poprodukcyjnych zanieczyszczeń takich jak endotoksyny i albuminy jaja kurzego, których poziom w podawanych preparatach był znacznie niższy niż wymagany w Farmakopei Europejskiej.

Dane liczbowe dotyczące zdarzeń niepożądanych przedstawiono w badanie

Bezpieczeństwo

Tabela 20.

Podsumowanie

Obecna standardowa, podawana domięśniowo, inaktywowana szczepionka przeciwko sezonowej grypie zawiera 15-60 µg wirusowej hemaglutyniny na każdy szczep. W badaniu oceniono pełnowirionową szczepionkę z fosforanem glinu jako adjuwantem, która zawierała jedynie 6 µg hemaglutyniny na każdy z trzech szczepów wirusa.

Obie szczepionki były dobrze tolerowane przez uczestników badania. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między częstością występowania działań niepożądanych między szczepionkami. Taki wynik był oczekiwany, ponieważ jedyną różnicą między szczepionkami jest obniżenie zawartości hemaglutyniny.

Obie szczepionki spełniły kryteria immunogenności wyznaczone przez European Medicines Agency oraz U.S. Food and Drug Administration dla każdego z trzech szczepów wirusa po 21 dniach od podania szczepionki. Ponadto, analiza typu non-inferiority wykazała, że nowa szczepionka jest nie gorsza niż szczepionka standardowa.

Na czas powstania publikacji autorzy deklarują, że jest to najniższa dawka obecna w szczepionce przeciwko grypie, która uzyskała licencję i została dopuszczona do obrotu. Zmniejszenie dawki przy zachowaniu skuteczności może mieć poważne następstwa zarówno ekonomiczne jak i dla zdrowia publicznego, gdyż

umożliwia wyprodukowanie większej liczby szczepionek przy zachowaniu podobnego poziomu nakładów finansowych, co pozytywnie wpłynie na poziom wyszczepienia.

Wyniki dla punktów końcowych w badaniu Madan

Skuteczność

Tabela 21. Wyniki liczbowe dla punktów końcowych w grupie wiekowej 65 i więcej lat w RCT Madan 2017.

| Przeciwciała przeciwko hemaglutyninie H7N1 | | H7N1-3.75B | | H7N1-3.75A | | H7N1-7.5B | | H7N1-7.5A | | Placebo | |
|--|-----|------------|-----------------------|------------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|---------|-----------------------|
| | | N | Wartość lub % [95%CI] | N | Wartość lub % [95%CI] | N | Wartość lub % [95%CI] | N | Wartość lub % [95%CI] | N | Wartość lub % [95%CI] |
| Współczynnik seroprotekcji | PRE | 56 | 0,0% [0,0; 6,4] | 55 | 1,8% [0,0; 9,7] | 55 | 0,0% [0,0; 6,5] | 52 | 0,0% [0,0; 6,8] | 112 | 0,9% [0,0; 4,9] |
| | D21 | 56 | 12,5% [5,2; 24,1] | 55 | 10,9% [4,1; 22,2] | 55 | 16,4% [7,8; 28,8] | 52 | 15,4% [6,9; 28,1] | 112 | 0,9% [0,0; 4,9] |
| | D42 | 56 | 69,6% [55,9; 81,2] | 56 | 87,5% [75,9; 94,8] | 55 | 78,2% [65,0; 88,2] | 53 | 88,7% [77,0; 95,7] | 112 | 0,9% [0,0; 4,9] |
| | M6 | 56 | 17,9% [8,9; 30,4] | 57 | 29,8% [18,4; 43,4] | 54 | 31,5% [19,5; 45,6] | 51 | 27,5% [15,9; 41,7] | 114 | 0,0% [0,0; 3,2] |
| | M12 | 51 | 3,9% [0,5; 13,5] | 55 | 1,8% [0,0; 9,7] | 51 | 2% [0,0; 10,4] | 46 | 6,5% [1,4; 17,9] | 106 | 0,0% [0,0; 3,4] |
| Współczynnik serokonwersji | D21 | 56 | 12,5% [5,2; 24,1] | 55 | 7,3% [2,0; 17,6] | 55 | 16,4% [7,8; 28,8] | 52 | 15,4% [6,9; 28,1] | 112 | 0,0% [0,0; 3,2] |
| | D42 | 56 | 69,6% [55,9; 81,2] | 55 | 81,8% [69,1; 90,9] | 55 | 76,4% [63,0; 86,8] | 52 | 88,5% [76,6; 95,6] | 112 | 0,0% [0,0; 3,2] |
| | M6 | 56 | 17,9% [8,9; 30,4] | 55 | 27,3% [16,1; 41,0] | 54 | 27,8% [16,5; 41,6] | 50 | 28,0% [16,2; 42,5] | 113 | 0,0% [0,0; 3,2] |
| | M12 | 51 | 3,9% [0,5; 13,5] | 55 | 1,8% [0,0; 9,7] | 51 | 2,0% [0,0; 10,4] | 46 | 6,5% [1,4; 17,9] | 106 | 0,0% [0,0; 3,4] |
| Mikroneutralizacja – wzrost średniej geometrycznej | D21 | 56 | 1,6 [1,3; 2,0] | 55 | 1,6 [1,3; 1,9] | 55 | 2,1 [1,6; 2,7] | 52 | 2,1 [1,6; 2,6] | 112 | 1,0 [1,0; 1,0] |
| | D42 | 56 | 11,0 [7,3; 16,5] | 55 | 18,9 [14,0; 25,4] | 55 | 16,0 [10,8; 23,7] | 52 | 18,2 [12,6; 26,3] | 112 | 1,0 [1,0; 1,1] |
| | M6 | 56 | 2,1 [1,7; 2,7] | 55 | 3,0 [2,3; 3,8] | 54 | 3,2 [2,4; 4,2] | 50 | 3,4 [2,7; 4,4] | 113 | 1,0 [1,0; 1,1] |
| | M12 | 51 | 1,1 [1,0; 1,3] | 55 | 1,1 [0,9; 1,3] | 51 | 1,3 [1,1; 1,5] | 46 | 1,4 [1,1; 1,8] | 106 | 1,0 [0,9; 1,0] |
| Przeciwciała przeciwko hemaglutyninie H7N9 | | H7N1-3.75B | | H7N1-3.75A | | H7N1-7.5B | | H7N1-7.5A | | Placebo | |
| | | N | Wartość lub % [95%CI] | N | Wartość lub % [95%CI] | N | Wartość lub % [95%CI] | N | Wartość lub % [95%CI] | N | Wartość lub % [95%CI] |
| Współczynnik seroprotekcji | PRE | 27 | 0,0% [0,0; 12,8] | 27 | 0,0% [0,0; 12,8] | 29 | 0,0% [0,0; 11,9] | 24 | 4,2% [0,1; 21,1] | 30 | 0,0% [0,0; 11,6] |
| | D21 | 28 | 7,1% [0,9; 23,5] | 27 | 33,3% [16,5; 54,0] | 29 | 13,8% [3,9; 31,7] | 25 | 24,0% [9,4; 45,1] | 30 | 0,0% [0,0; 11,6] |
| | D42 | 28 | 78,6% [59,0; 91,7] | 27 | 96,3% [81,0; 99,9] | 29 | 79,3% [60,3; 92,0] | 25 | 92,0% [74,0; 99,0] | 30 | 0,0% [0,0; 11,6] |
| | M6 | 28 | 7,1% [0,9; 23,5] | 28 | 17,9% [6,1; 36,9] | 28 | 21,4% [8,3; 41,0] | 23 | 13,0% [2,8; 33,6] | 29 | 0,0% [0,0; 11,9] |
| | M12 | 24 | 0,0% [0,0; 14,2] | 28 | 10,7% [2,3; 28,2] | 26 | 7,7% [0,9; 25,1] | 20 | 5,0% [0,1; 24,9] | 23 | 0,0% [0,0; 14,8] |
| Współczynnik serokonwersji | D21 | 27 | 7,4% [0,9; 24,3] | 27 | 29,6% [13,8; 50,2] | 29 | 10,3% [2,2; 27,4] | 24 | 16,7% [4,7; 37,4] | 30 | 0,0% [0,0; 11,6] |
| | D42 | 27 | 81,5% [61,9; 93,7] | 27 | 96,3% [81,0; 99,9] | 29 | 79,3% [60,3; 92,0] | 24 | 91,7% [73,0; 99,0] | 30 | 0,0% [0,0; 11,6] |

| | | | | | | | | | | | |
|--|-----|----|------------------|----|-------------------|----|-------------------|----|-------------------|----|------------------|
| | M6 | 27 | 7,4% [0,9; 24,3] | 28 | 17,9% [6,1; 36,9] | 28 | 21,4% [8,3; 41,0] | 22 | 9,1% [1,1; 29,2] | 29 | 0,0% [0,0; 11,9] |
| | M12 | 24 | 0,0% [0,0; 14,2] | 28 | 10,7% [2,3; 28,2] | 26 | 7,7% [0,9; 25,1] | 20 | 5,0% [0,1; 24,9] | 23 | 0,0% [0,0; 14,8] |
| Mikroneutralizacja – wzrost średniej geometrycznej | D21 | 27 | 1,5 [1,1; 2,2] | 27 | 2,3 [1,6; 3,5] | 29 | 1,9 [1,4; 2,6] | 24 | 1,7 [1,1; 2,5] | 30 | 1,0 [1,0; 1,0] |
| | D42 | 27 | 14,1 [8,1; 24,6] | 27 | 37,7 [25,8; 54,9] | 29 | 18,4 [9,8; 34,4] | 24 | 28,7 [15,6; 52,7] | 30 | 1,0 [1,0; 1,0] |
| | M6 | 27 | 1,8 [1,3; 2,4] | 28 | 2,6 [1,9; 3,6] | 28 | 2,8 [2,0; 4,0] | 22 | 2,0 [1,3; 3,2] | 29 | 1,0 [0,9; 1,1] |
| | M12 | 24 | 1,1 [1,0; 1,3] | 28 | 1,6 [1,2; 2,1] | 26 | 1,7 [1,2; 2,3] | 20 | 1,2 [0,7; 1,9] | 23 | 1,0 [0,8; 1,2] |

PRE – przed szczepieniem, D – dzień, M – miesiąc, N – liczba uczestników. Współczynnik serokonwersji został zdefiniowany jako odsetek uczestników z mianem przed zaszczepieniem $<1:10$ i po szczepieniu $\geq 1:40$, lub mianem przed zaszczepieniem $\geq 1:10$ i wzrostem miana po szczepieniu o ≥ 4 rzędy wielkości. Współczynnik seroprotekcji został zdefiniowany jako odsetek uczestników z mianem inhibicji hemaglutyniny $\geq 1:40$. Mikroneutralizacja wyrażona przez wzrost średniej geometrycznej, który został obliczony jako proporcja wewnętrzgrupowej średniej geometrycznej odwrotności mian inhibicji hemaglutyniny po zaszczepieniu do odwrotności mian inhibicji hemaglutyniny przeciwko określonemu szczepowi wirusa przed zaszczepieniem.

Bezpieczeństwo

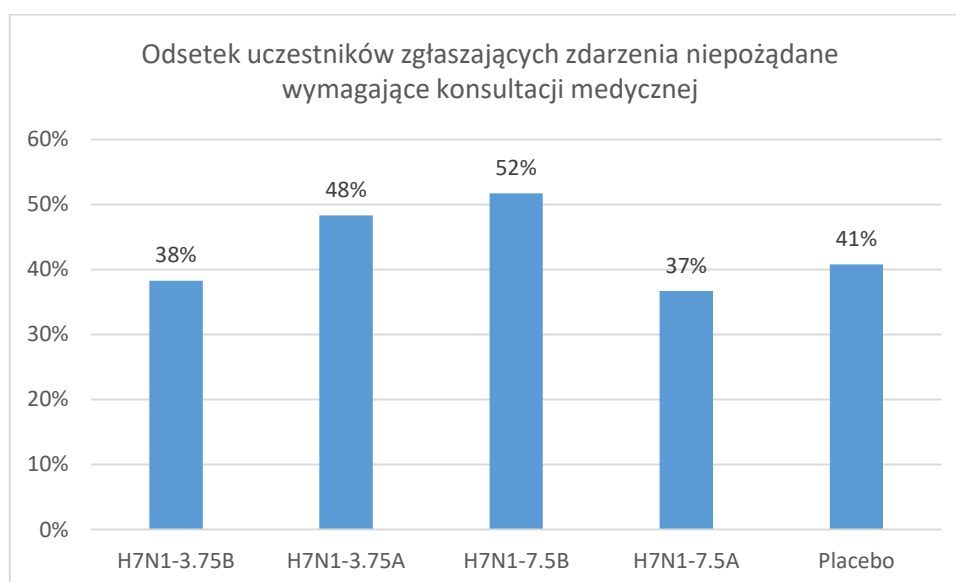
Tabela 22. Sumaryczne dane dotyczące zdarzeń niepożądanych wśród uczestników RCT Madan 2017.

| | H7N1-3.75B | H7N1-3.75A | H7N1-7.5B | H7N1-7.5A | Placebo |
|---|------------|------------|-----------|-----------|---------|
| Liczba uczestników | 60 | 60 | 60 | 60 | 120 |
| Ból | 38 | 39 | 25 | 38 | 8 |
| Ból 3-stopnia | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| Zaczerwienienie | 1 | 4 | 1 | 4 | 1 |
| Zaczerwienienie 3-stopnia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Obrzęk | 2 | 2 | 4 | 2 | 0 |
| Obrzęk 3-stopnia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Zmęczenie | 11 | 19 | 13 | 11 | 28 |
| Zmęczenie 3-stopnia | 1 | 3 | 1 | 0 | 3 |
| Gorączka | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| Gorączka 3-stopnia | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Dolegliwości ze strony układu pokarmowego | 11 | 11 | 8 | 9 | 16 |
| Dolegliwości ze strony układu pokarmowego 3-stopnia | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| Ból głowy | 13 | 17 | 13 | 11 | 24 |
| Ból głowy 3-stopnia | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 |
| Ból stawów | 12 | 12 | 8 | 8 | 17 |
| Ból stawów 3-stopnia | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Ból mięśni | 14 | 21 | 10 | 16 | 20 |
| Ból mięśni 3-stopnia | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Dreszcze | 4 | 5 | 3 | 3 | 7 |
| Dreszcze 3-stopnia | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Potliwość | 2 | 5 | 5 | 3 | 7 |
| Potliwość 3-stopnia | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 |

W badaniu wzięło udział 360 osób, z czego 347 osoby ukończyło pełen program. Uzyskano odpowiedź immunologiczną przeciwko badanemu szczepowi 21 dni po podaniu drugiej dawki szczepionki. Wskaźniki seroprotekcji w różnych grypach mieściły się w przedziale od 69,6% do 88,7%, wskaźniki serokonwersji od 69,6% do 88,5%, zaś wzrost średniej geometrycznej mian wyniósł od 11,0 do 18,9. Współczynnik odpowiedzi na szczepionkę zmierzony za pomocą analizy mikroneutralizacji był najwyższy w 21 dniu po podaniu drugiej

dawki i mieścił się w różnych grupach w zakresie od 46,4% do 81,5%. Wyniki liczbowe dla punktów końcowych zostały przedstawione poniżej (Tabela 21).

Bezpieczeństwo szczepionki oceniono jako dobre. Najczęściej zgłaszanym objawem miejscowym był ból, który wystąpił znacznie częściej w grupach badanych (41,7-65,0%) niż w grupie kontrolnej (6,7%). Częstość wystąpienia w miejscu podania bólu trzeciego stopnia była niska ($\leq 3,3\%$ we wszystkich grupach). Zaczerwienienie i obrzęk występowały rzadko i nie zgłoszono żadnego przypadku zaczerwienienia czy obrzęku trzeciego stopnia. Najczęściej zgłaszanymi ogólnymi zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy, zmęczenie i ból mięśni, które występowały z podobną częstością we wszystkich grupach, w tym w grupie placebo. Częstość występowania niepożądanych zdarzeń ogólnych trzeciego stopnia była niska ($\leq 5,0\%$ we wszystkich grupach i dla każdego z objawów). Zdarzenia niepożądane zostały zgłoszone przez $\leq 36,7\%$ uczestników w każdej z grup. Wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 22). Spośród zgłoszeń za wynikające ze szczepienia zostało uznanych 13 przypadków. Liczba pacjentów, którzy zgłosili co najmniej jedno nieoczekiwane zdarzenie niepożądane trzeciego stopnia wynosiła w każdej z grup: 4 w grupie badanej 3.75A, 4 w grupie badanej 7.5B, 2 w grupie badanej 7.5A oraz 3 w grupie placebo. Żadne z tych zgłoszeń nie zostało uznane przez prowadzącego badanie jako powiązane z podaniem szczepionki. Zdarzenia niepożądane wymagające konsultacji medycznej wystąpiły u 23 uczestników (38,3%) grupy 3.75B, 29 (48,3%) grupy 3.75A, 31 (51,7%) grupy 7.5B, 22 (36,7%) grupy 7.5A oraz 49 (40,8%) w grupie placebo (Rysunek 1).



Rysunek 1. Wykres przedstawiający odsetek uczestników zgłaszających zdarzenia niepożądane wymagające konsultacji medycznej w podziale na grupy.

Zidentyfikowano dwa potencjalne przypadki choroby o podłożu autoimmunologicznym przez zastosowanie uprzednio zdefiniowanych list czynników. U pierwszego pacjenta pojawił się ból korzeniowy po 10 dniach od podania pierwszej dawki szczepionki. U drugiego pacjenta wystąpiło porażenie VII nerwu twarzowego 365 dni po podaniu pierwszej dawki szczepionki. Tylko drugi przypadek został zakwalifikowany jako potencjalna choroba o podłożu autoimmunologicznym. Oba zdarzenia uległy rozwiązaniu przed końcem badań i żadne z nich nie zostało uznane za powiązane z podaniem szczepionki. W sumie 40 uczestników zgłosiło 67 poważnych zdarzeń niepożądanych, z czego żadne nie zostało przez badaczy uznane jako wynikające z podania szczepionki i większość uległa rozwiązaniu przed końcem badań.

Podsumowanie:

Odpowiedź układu odpornościowego po pierwszej dawce nowej szczepionki była niska. Druga dawka jest konieczna dla uzyskania pożądanego poziomu przeciwciał. Osoby starsze mają słabszy układ odpornościowy ze względu na immunosenescencję, co uzasadnia takie postępowanie.

Nowa szczepionka była dobrze tolerowana. Ból w miejscu wkłucia zgłosiło 41,7-65,0% osób z grup badanych, jednak u mniej niż 3,3% był to ból trzeciego stopnia. Nie odnotowano zaczerwienienia i obrzęku trzeciego stopnia. Oczekiwane i nieoczekiwane zdarzenia niepożądane były w równym stopniu obecne w grupach badanych i w grupie placebo. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało przyczynowo powiązane z podaniem szczepionki. Podobne profile bezpieczeństwa i reaktogenności były obserwowane pomiędzy

różnymi wariantami szczepionek, niezależnie od dawki hemaglutyniny i rodzaju adjuwantu. Uczestnicy dobrze tolerowali szczepienie, na co wskazuje wysoka adherencja (97,8%) przy podaniu drugiej dawki.

Podsumowując, szczepionka dla osób 65+ podawana w dwóch dawkach pozwoliła na wytworzenie silnej humoralnej odpowiedzi układu odpornościowego, jednocześnie zachowując klinicznie akceptowalny poziom bezpieczeństwa.

Tabela 23. Profile bezpieczeństwa szczepionek przeciw grypie dostępnych w Polsce w sezonie 2018/2019, opracowane na podstawie ChPL preparatów Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra oraz Influvac ⁷⁶

| |
|---|
| <p>Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Vaxigrip Tetra⁷⁷ w populacji osób dorosłych:</p> <p>Bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra było oceniane w sześciu badaniach klinicznych z udziałem 3 040 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat, 1 392 osób starszych powyżej 60. roku życia i 429 dzieci w wieku od 9 do 17 lat, którzy otrzymali jedną dawkę szczepionki VaxigripTetra, oraz 884 dzieci w wieku od 3 do 8 lat, które otrzymały, w zależności od swojej historii szczepień przeciw grypie, jedną lub dwie dawki szczepionki VaxigripTetra i 1 614 dzieci od ukończenia 6. Miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia, które otrzymały dwie dawki (0,5 ml) szczepionki VaxigripTetra.</p> <p>Większość działań niepożądanych występowała zwykle w ciągu pierwszych 3 dni po szczepieniu i ustępowała samoistnie w ciągu 1 do 3 dni od wystąpienia. Działania te miały charakter łagodny.</p> <p>Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym po podaniu szczepionki we wszystkich populacjach łącznie z całą grupą dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia był ból w miejscu wstrzyknięcia (pomiędzy 52,8% i 56,5% u dzieci w wieku od 3 do 17 lat i u dorosłych, 26,8% u dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia do ukończenia 35. miesiąca życia oraz 25,8% u osób starszych).</p> <p>Pozostałymi najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu były:</p> <ul style="list-style-type: none">- u osób dorosłych: ból głowy (27,8%), ból mięśni (23%) i złe samopoczucie (19,2%),- u osób starszych: ból głowy (15,6%) i ból mięśni (13,9%). <p>Ogólnie, działania niepożądane występowały zazwyczaj rzadziej u osób starszych niż u osób dorosłych i dzieci.</p> <p>Zestawienie działań niepożądanych preparatu Vaxigrip Tetra</p> <p><u>Dorośli i osoby starsze</u></p> <p>Profil bezpieczeństwa przedstawiony poniżej opiera się na danych pochodzących od 3 040 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat oraz 1 392 osób starszych powyżej 60. roku życia.</p> |
|---|

⁷⁶ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. (2019). Szczepionka przeciwko grypie. Jakie szczepionki przeciw grypie są dostępne w Polsce w sezonie 2018/2019? Pozyskano z: <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/7/#jakie-szczepionki-przeciw-grypie-sa-dostepne-w-polsce-w-sezonie-2018/2019>, dostęp z 3.04.2019.

⁷⁷ Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia. (2019). Rejestr Produktów Leczniczych. Szczegóły produktu leczniczego Vaxigrip Tetra. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35346>, dostęp z 3.04.2019.

Tabela 24. Częstość występowania działań niepożądanych preparatu Vaxigrip Tetra

| DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE | CZĘSTOŚĆ ⁷⁸ |
|---|------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Powiększenie węzłów chłonnych ¹ | Niezbyt często |
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| Nadwrażliwość ¹ , reakcje alergiczne, takie jak: rumień, pokrzywka ¹ , świąd ² , uogólniony świąd ¹ , alergiczne zapalenie skóry ¹ , obrzęk naczynioruchowy ¹ | Rzadko |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Ból głowy | Bardzo często |
| Zawroty głowy ³ | Niezbyt często |
| Senność, parestezje | Rzadko |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| Uderzenia gorąca ⁴ | Niezbyt często |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| Duszność ¹ | Rzadko |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Biegunka, nudności ⁵ | Niezbyt często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogólne | |
| Nadmierna potliwość | Rzadko |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Ból mięśni | Bardzo często |
| Ból stawów ¹ | Rzadko |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Złe samopoczucie ⁶ Ból w miejscu wstrzyknięcia | Bardzo często |
| Dreszcze, gorączka ² Rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia | Często |
| Zmęczenie Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia | Niezbyt często |
| Oslabienie, objawy grypopodobne Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia ¹ | Rzadko |

¹u osób dorosłych; ²niezbyt często u osób starszych; ³rzadko u osób dorosłych; ⁴u osób starszych; ⁵rzadko u osób starszych; ⁶często u osób starszych

⁷⁸ Bardzo często (≥1/10); Często (≥1/100 do <1/10); Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); Bardzo rzadko (<1/10 000).

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki VaxigripTetra po dopuszczeniu do obrotu.

Jednakże w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Vaxigrip zgłaszano poniższe działania niepożądane, które mogą się wystąpić u osób otrzymujących szczepionkę VaxigripTetra:

- Zaburzenia układu immunologicznego:
 - Ciężkie reakcje alergiczne: wstrząs
 - Reakcje alergiczne: wysypka, uogólniony rumień
- Zaburzenia układu nerwowego
 - Zespół Guillain-Barré (GBS), zapalenie nerwu, nerwobóle, drgawki, zapalenie mózgu i rdzenia
- Zaburzenia naczyniowe
 - Zapalenie naczyń, takie jak plamica Schönleina-Henocha, w niektórych przypadkach z przejściowym zaburzeniem czynności nerek.

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego **Influvac Tetra**⁷⁹ w populacji osób dorosłych:

Bezpieczeństwo szczepionki Influvac Tetra zostało ocenione w dwóch badaniach klinicznych z udziałem zdrowych, dorosłych osób w wieku 18 lat i starszych, oraz zdrowych dzieci w wieku 3 do 17 lat, którym podano szczepionkę Influvac Tetra lub trójwartalną szczepionkę Influvac. Dzieci w wieku 3 do 8 lat otrzymały jedną lub dwie dawki szczepionki, w zależności od ich historii szczepień.

Większość działań niepożądanych wystąpiło zwykle w ciągu pierwszych 3 dni od zaszczepienia i samoistnie ustąpiło w ciągu 1 do 3 dni od dnia wystąpienia. Generalnie były to łagodne działania niepożądane.

We wszystkich grupach wiekowych najczęściej zgłaszane w trakcie badań klinicznych ze szczepionką Influvac Tetra miejscowe działania niepożądane po zaszczepieniu to ból w miejscu zaszczepienia. Najczęściej zgłaszane w trakcie badań klinicznych ze szczepionką Influvac Tetra u dorosłych i dzieci w wieku od 6 do 17 lat ogólne działania niepożądane po zaszczepieniu to uczucie zmęczenia i ból głowy, a u dzieci w wieku od 3 do 5 lat to senność, drażliwość i utrata apetytu. Obserwowano podobny zakres działań niepożądanych u osób przyjmujących Influvac Tetra i trójwartalną szczepionkę Influvac.

Zestawienie działań niepożądanych preparatu Influvac Tetra u dorosłych i osób starszych:

Tabela 25. Częstość występowania działań niepożądanych preparatu Influvac Tetra

| DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE | CZĘSTOŚĆ ⁸⁰ |
|--|------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Prześciowa trombocytopenia, przejściowe uogólnione powiększenie węzłów chłonnych | Nieznana |
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| Reakcje alergiczne, w rzadkich przypadkach prowadzące do wstrząsu, obrzęk naczynioruchowy | Nieznana |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Ból głowy ¹ | Bardzo często |
| Nerwobóle, parestezje, drgawki gorączkowe, zaburzenia neurologiczne, takie jak zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu i zespół Guillaina-Barrégo | Nieznane |
| Zaburzenia naczyń | |
| Zapalenie naczyń krwionośnych połączone w bardzo rzadkich przypadkach z przejściowymi zaburzeniami czynności nerek | Nieznane |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogólne | |
| Potliwość | Często |
| Uogólnione reakcje skórne, włącznie ze świądem, pokrzywką lub nieswoistą wysypką | Nieznane |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Ból mięśni | Często |
| Ból stawów | Często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Uczucie zmęczenia Reakcja miejscowa: ból | Bardzo często |
| Złe samopoczucie, dreszcze Reakcje miejscowe: zaczerwienienie, obrzęk, zasinienie, stwardnienie | Często |
| Gorączka | Niezbyt często |

¹ Zgłoszone u osób starszych (w wieku ≥61 lat) jako częste

⁷⁹ Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia. (2019). Rejestr Produktów Leczniczych. Szczegóły produktu leczniczego Influvac Tetra. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37540>, dostęp z 20.03.2019.

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego **Influvac**⁸¹ w populacji osób dorosłych:

Działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych produktu Influvac:

Bezpieczeństwo trójwalentnych inaktywowanych szczepionek przeciw grypie jest ocenione w otwartych, niekontrolowanych badaniach klinicznych wykonywanych zgodnie z wymaganiami corocznej aktualizacji wiedzy na ich temat, obejmujących co najmniej 50 osób dorosłych w wieku 18- 60 lat i co najmniej 50 osób starszych w wieku 61 lat lub starszych. Ocenę bezpieczeństwa wykonywano w ciągu pierwszych 3 dni po wykonaniu szczepienia.

Tabela 26. Częstość występowania działań niepożądanych preparatu Influvac

| DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE | CZĘSTOŚĆ ⁸² |
|--|------------------------|
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Ból głowy* | Często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogólne | |
| Potliwość* | Często |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Ból mięśni* | Często |
| Ból stawów* | Często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| gorączka, złe samopoczucie, dreszcze, uczucie zmęczenia | Często |
| Reakcje miejscowe: zaczerwienienie, obrzęk, ból, zasinienie, stwardnienie* | Często |

* Objawy te zazwyczaj ustępują w ciągu 1–2 dni bez konieczności podjęcia leczenia

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu na rynek

Obok działań niepożądanych obserwowanych w trakcie badań klinicznych obserwowano następujące działania niepożądane po wprowadzeniu produktu na rynek:

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego:
przejęciowa trombocytopenia, przejściowe uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.
- Zaburzenia układu immunologicznego:
reakcje alergiczne, w rzadkich przypadkach prowadzące do wstrząsu, obrzęk naczyńioruchowy.
- Zaburzenia układu nerwowego:
nerwobóle, parestezje, drgawki gorączkowe, zaburzenia neurologiczne, takie jak zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu i zespół Guillan-Barré.
- Zaburzenia naczyniowe:
zapalenie naczyń krwionośnych połączone w bardzo rzadkich przypadkach z przejściowymi zaburzeniami czynności nerek.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
uogólnione reakcje skórne, włącznie ze świądem, pokrzywką lub nieswoistą wysypką.

⁸⁰ Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

⁸¹ Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia. (2019). Rejestr Produktów Leczniczych. Szczegóły produktu leczniczego Influvac. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22469>, dostęp z 20.03.2019.

⁸² Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Podsumowanie odnalezionych dowodów

PK 1: Jaki jest wpływ szczepień przeciwko grypie sezonowej na zapadalność w populacji osób w wieku 50+?

Odpowiadając na postawione pytanie kliniczne należy osobno rozpatrzyć punkt widzenia epidemiologiczny oraz punkt widzenia pacjenta.

W wyniku zastosowania przyjętej strategii wyszukiwania odnaleziono pięć publikacji – dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą randomizowanych badań z grupą kontrolną, jeden przegląd systematyczny z metaanalizą badań kliniczno-kontrolnych typu *test-negative design* oraz dwa randomizowane badania z grupą kontrolną.

W każdej z prac osiągnięto podobny wniosek – szczepienie przeciwko grypie sezonowej szczepionką przygotowaną według wytycznych na dany sezon w istotny statystycznie sposób zmniejsza liczbę zachorowań na grypę w populacji osób starszych. W zależności od przyjętej metodyki podawane są różne liczby obrazujące ten efekt. Demicheli 2018 podają spadek prawdopodobieństwa zachorowania na grypę z 6% u osób nieszczepionych do 2,4% u osób zaszczepionych oraz wyliczają, że aby uniknąć jednego zachorowania na grypę należy zaszczepić 30 osób (NNV = 30). Darvishian 2014. wykazują, że wyższą efektywność praktyczną szczepienia obserwuje się w czasie wybuchu epidemii i przy dobrym dopasowaniu szczepów obecnych w szczepionce do szczepów będących w obiegu w środowisku i powodujących infekcje (lepsza skuteczność przy lokalnym zasięgu epidemii OR [95%CI] = 0,42 [0,30; 0,60], zaś słabszą przy szerokim obszarze objętym epidemią OR [95%CI] = 0,54 [0,46; 0,62]). W trzeciej metaanalizie Wilkinson 2017 porównywana jest skuteczność szczepionki w dawce standardowej ze szczepionką w zwiększonej dawce dedykowaną osobom starszym oraz oceniana efektywność szczepienia. Szczepionka w wariantcie dedykowanym osobom starszym o zwiększonej dawce miała o 24% wyższą efektywność kliniczną niż szczepionka standardowa. Wynik istotny statystycznie uzyskano dla dobrego dopasowania szczepów wirusa grypy w szczepionce do szczepów powodujących infekcje, zaś przy słabym dopasowaniu wynik nie był istotny statystycznie. W RCT Vajo 2018 za pomocą pośrednich punktów końcowych wykazano, że testowana szczepionka o obniżonej dawce jest nie gorsza niż szczepionka o standardowej dawce w indukowaniu swoistej odpowiedzi immunologicznej przeciwko białkom wirusa, zmierzonej za pomocą testów diagnostyki laboratoryjnej. W RCT Madan 2017 przedstawiono za pomocą testów diagnostyki laboratoryjnej skuteczność nowej szczepionki w indukowaniu odpowiedzi immunologicznej swoistej dla szczepu wirusa grypy. Pięć miesięcy po podaniu drugiej dawki szczepionki utrzymywał się wysoki poziom przeciwciał skierowanych przeciwko wirusowi grypy.

Podsumowując, z punktu widzenia epidemiologii szczepienie przeciwko grypie sezonowej szczepionką przygotowaną na dany sezon w istotny statystycznie sposób zmniejsza zapadalność na grypę w populacji osób starszych. Efekt ten jest najwyraźniej obserwowalny w czasie i na obszarze objętym epidemią grypy sezonowej.

Z punktu widzenia pacjenta prawdopodobieństwo zachorowania na grypę w populacji osób starszych wynosi 6%, co można uznać za prawdopodobieństwo niskie. Zaszczepienie się zmniejsza to prawdopodobieństwo do 2,4% (spadek o 60%), co chociaż w świetle dowodów naukowych jest wynikiem statystycznie istotnym, to z punktu widzenia jednostki może nie być postrzegane jako wystarczające. W sytuacji wystąpienia na danym obszarze epidemii ryzyko zachorowania wzrasta i spadek prawdopodobieństwa rozwinęcia choroby o 60% będzie dobrą zachętą do szczepienia.

PK 2: Czy korzyści wynikające ze szczepienia przeciwko grypie znacząco przewyższają możliwe do wystąpienia działania niepożądane szczepionki?

Szczepienie przeciwko sezonowej grypie w istotny statystycznie sposób zmniejsza zapadalność na grypę w populacji osób starszych, przy czym efekt ten jest najwyraźniej obserwowalny w czasie i na obszarze objętym epidemią grypy sezonowej.

Wśród zdarzeń niepożądanych wynikających z podania szczepionki opisanych w wyszukanej literaturze istotne statystycznie wyniki w porównaniu z próbą kontrolną dotyczą wystąpienia bólu ramienia i obrzęku (Demicheli 2018, Madan 2017). Inne działania niepożądane nie występowały lub występowały na tyle rzadko, że nie było możliwym poddanie ich analizie statystycznej.

RCT Vajo 2019, powstała w okresie nowszym (2019 r.) niż objęty w zakresie opisanym przez metaanalizy RCT, również podkreśla wysokie bezpieczeństwo stosowania szczepionek.

W RCT Madan 2017 dokonano obserwacji, że częstość zgłaszania zdarzeń niepożądanych wymagających konsultacji medycznej jest podobna w grupach badanych i w grupie placebo. Negatywnym skutkiem podania szczepionki jest u wielu pacjentów ból w miejscu podania szczepionki. Ból ten nie występował w grupie

placebo. Na tej podstawie można wnioskować, że ból zlokalizowany w miejscu wkłucia jest działaniem niepożądanym szczepionki.

Odnalezione dowody naukowe nie wskazują na związek poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych z podaniem szczepionki.

Podsumowując, szczepienie przeciwko sezonowej grypie istotnie statystycznie zmniejsza liczbę zachorowań na grypę w okresie i na obszarze objętym epidemią przy jednoczesnym zachowaniu wysokiego bezpieczeństwa stosowania.

PK 3: Jakie warunki muszą być spełnione, żeby szczepienie przeciwko grypie przyniosło pozytywny efekt?

Szczepienie przeciwko grypie jest działaniem profilaktycznym, którego efekt należy rozpatrywać w kontekście wystąpienia epidemii, i które dopełnia zasady postępowania ograniczające rozprzestrzenianie wirusa obowiązujące w okresie wzmożonej liczby zachorowań. Ze względu na cechy czynnika patogenego, szczepienia należy powtarzać co roku i z użyciem szczepionki przygotowanej na dany sezon grypy, zawierającej szczepki wybrane na podstawie aktualnych przewidywań o jak najlepszej jakości. Docelowy poziom wyszczepialności powinien być jak najwyższy, aby skutki interwencji mogły być obserwowalne, gdyż dla uniknięcia jednego zachorowania na grypę należy zaszczepić 30 osób (Demicheli 2018). Oczekiwany skutkiem powinno być zmniejszenie zapadalności w czasie i na obszarze objętym epidemią grypy sezonowej. Dane służące do oceny skuteczności szczepienia powinny być zbierane w okresie podwyższonej liczby zachorowań na grypę.

Poza samym szczepieniem szczepionką przygotowaną na dany sezon grypy należy także podjąć działania nakierowane na zwiększanie poziomu wyszczepialności. W metaanalizie Thomas 2018 przeanalizowano opisywane w literaturze interwencje i wskazuje się na wizyty domowe wykonywane przez personel medyczny oraz udział mediatorów jako środki najskuteczniejsze. Pozytywny efekt miały także spersonalizowane rozmowy telefoniczne oraz wysyłanie pocztówek. Z kolei w metaanalizie Dyda 2016 po zebraniu danych dotyczących poziomu wyszczepialności, przeanalizowano je pod kątem zmian obserwowanych pomiędzy okresem bez refundacji i po wprowadzeniu pełnej refundacji szczepienia dla różnych grup osób. Po prowadzeniu pełnej refundacji największy wzrost poziomu wyszczepienia zaobserwowano w grupie, gdzie jedynym kryterium włączenia był wiek, który dotyczył populacji osób starszych. Autorzy jednak zauważają, że sama pełna refundacja nie jest czynnikiem wystarczającym, ponieważ w porównaniu dwóch grup osób z obecnymi medycznymi czynnikami ryzyka uprawnionych do nieodpłatnych szczepień, poziom wyszczepialności wśród osób w grupie wiekowej 18-64 był wyraźnie niższy (52,4%; obliczenia własne analityka na podstawie danych liczbowych zawartych w publikacji) niż w grupie osób w wieku 65 i więcej lat (80,4%; obliczenia własne analityka na podstawie danych liczbowych zawartych w publikacji). W związku z tym autorzy postulują, że kryteria włączenia nie mogą być obwarowane wieloma restrykcjami i koniecznymi do spełnienia warunkami, gdyż wątpliwości adresata programu odnośnie zakwalifikowania się stanowi barierę dla jego powodzenia.

Podsumowując, na podstawie zebranych i opisanych powyżej dowodów naukowych stwierdza się, że aby szczepienie przeciwko grypie sezonowej przyniosło pozytywny efekt, należy łącznie spełnić co najmniej poniższe warunki:

- stosować szczepionkę przygotowaną na dany sezon zawierającą szczepki jak najlepiej dopasowane do szczepów epidemicznych w danym sezonie grypy;
- zapewnić możliwość nieodpłatnego zaszczepienia się;
- stosować proste i zrozumiałe kryteria włączenia;
- dążyć do objęcia programem szczepień jak największego odsetka populacji, gdyż efekt będzie obserwowalny tylko przy dużej liczbie osób zaszczepionych;
- stosować działania mające na celu zachęcanie do szczepień i przypomnianie o corocznej konieczności powtarzania szczepień za pomocą środków dobranych do profilu populacji docelowej oraz w miarę możliwości kierować indywidualne, spersonalizowane komunikaty bezpośrednio do pojedynczych osób (np. rozmowa telefoniczna);
- zbierać dane na temat skuteczności podjętych działań zachęcających i przypominających w celu doskonalenia stosowanych metod w kolejnych latach;
- informować o tym, że zaszczepienie się przeciwko grypie sezonowej nie daje 100% pewności uniknięcia zachorowania na grypę oraz nie zwalnia ze stosowania podstawowych zasad ograniczających rozprzestrzeniania wirusa (np. przestrzeganie zasad higieny);

- informować pacjentów o spodziewanych działaniach niepożądanych podania szczepionki jak miejscowy ból czy obrzęk w miejscu wkłucia;
- zbierać dane na temat zapadalności na grypę, w miarę możliwości stosując jak najlepsze metody diagnostyki laboratoryjnej (np. RT-PCR).

6.3. Ograniczenia analizy klinicznej

<Jeżeli w odnalezionych badaniach określone były ograniczenia należy je opisać>

- Okres wyszukiwania został ograniczony do daty publikacji mieszczącej się w latach od 2009 do 2019;
- Chociaż strategia wyszukiwania definiowała osoby starsze jako osoby w wieku 50 i więcej lat, to jednak wśród otrzymanych wyników osoby starsze definiuje się stosując wyższy próg wiekowy, tj. mające co najmniej 60 lub 65 lat:
 - 65 i więcej lat: metaanaliza Demicheli 2018, metaanaliza Wilkinson 2017 (co najmniej 80% osób w wieku 65 i więcej lat), metaanaliza Dyda 2016, RCT Madan 2017;
 - 60 i więcej lat: metaanaliza Thomas 2018, metaanaliza Darvishian, RCT Vajo 2019.
- Uwzględniono wyłącznie publikacje w języku angielskim i polskim;
- Korzystano wyłącznie ze źródeł, do których można było uzyskać dostęp elektroniczny za pośrednictwem sieci Internet;
- Wyszukane publikacje obejmowały swoim zakresem badania przeprowadzone przed 2009 rokiem, przez co mogą nie uwzględniać zmian wynikających z rozwoju medycyny i upowszechnienia technik biologii molekularnej;
- Ze względu na brak danych takiego rodzaju nie było możliwym ograniczenie się wyłącznie do zachorowań na grypę potwierdzonych przez wykrycie i identyfikację materiału genetycznego wirusa za pomocą RT-PCR, a w rezultacie część nieznaną odsetek danych mogą stanowić ILI;
- Wyszukane publikacje zostały utworzone w powiązaniu z kontekstem kulturowym, ekonomicznym oraz sposobem funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej, który pod różnymi względami może być różny od rozwiązań obecnych w Polsce;
- Ze względu na dużą zmienność wirusa grypy oraz konieczność stosowania co roku szczepionki o innym składzie oraz różnorodność metodologiczną, dowody naukowe opierają się na danych o wysokiej niejednorodności;
- Mimo niewielu restrykcji w strategii wyszukiwania liczba publikacji, które spełniały kryteria włączenia do badania, była niewielka. Istnieje zatem ryzyko, że pojawienie się nowego przeglądu systematycznego z metaanalizą o prawidłowej metodologii może w istotny sposób wpłynąć na obecny stan wiedzy w prezentowanym zakresie.
- Przyjęta metodyka polegająca na korzystaniu z jak najsilniejszych dostępnych dowodów naukowych (np. przeglądy systematyczne z metaanalizami RCT) do wyciągania wniosków sprawia, że zdarzenia występujące w populacji bardzo rzadko nie zostały przedstawione.
- Prezentowane wyniki niniejszego opracowania dotyczą populacji wszystkich osób starszych, w tym także z chorobami współistniejącymi. Część dowodów naukowych ograniczyła się wyłącznie do osób, które są zdolne do samodzielnego funkcjonowania (metaanaliza Thomas 2018, metaanaliza Darvishian 2014) lub do osób zdrowych w przypadku badań odnalezionych w ramach wyszukiwania uzupełniającego (RCT Vajo 2019, RCT Madan 2017). Z wyników wyszukiwania zostały wykluczone publikacje, które analizowały wyłącznie grupy osób starszych ze współwystępującymi chorobami, ponieważ rozkład cech w tym wycinku populacji będzie inny niż w populacji ogólnej osób starszych.

7. Warunki realizacji programów polityki zdrowotnej dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego

<Wskazać warunki realizacji programów polityki zdrowotnej na podstawie odnalezionych rekomendacji, badań wtórnych, analiz, opinii ekspertów oraz aktów prawnych>

Tabela 27. Warunki realizacji opracowane na podstawie świadczeń gwarantowanych oraz ChPL.

| Interwencja | Warunki realizacji |
|----------------------|---|
| szczepienia ochronne | <p><u>Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz.U. z 2013 r., poz. 947)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wykonanie szczepienia ochronnego jest poprzedzone lekarskim badaniem kwalifikacyjnym (wywiad) w celu wykluczenia przeciwwskazań do wykonania szczepienia. • Szczepienia ochronnego nie można przeprowadzić, jeżeli między lekarskim badaniem kwalifikacyjnym przeprowadzonym w celu wykluczenia przeciwwskazań do szczepienia a tym szczepieniem upłynęło 24 godziny od daty i godziny wskazanej w zaświadczeniu lekarskim. • W przypadku gdy lekarskie badanie kwalifikacyjne daje podstawy do długotrwałego odroczenia szczepienia ochronnego, lekarz kieruje daną osobę do konsultacji specjalistycznej. • Osoby przeprowadzające szczepienia ochronne: <ol style="list-style-type: none"> 1) prowadzą dokumentację medyczną dotyczącą obowiązkowych szczepień ochronnych, w tym przechowują karty uodpornienia oraz dokonują wpisów potwierdzających wykonanie szczepienia; 2) sporządzają sprawozdania z przeprowadzonych obowiązkowych szczepień ochronnych oraz sprawozdania ze stanu zaszczepienia osób objętych profilaktyczną opieką zdrowotną, które przekazują państwowemu powiatowemu inspektorowi sanitarnemu. 3) wydają osobie poddawanej szczepieniu zaświadczenie o wykonaniu zalecanego szczepienia ochronnego; 4) informują osobę poddawaną szczepieniu o możliwości wydania na jej koszt Międzynarodowej Książeczki Szczepień. • Szczepienia ochronne przeprowadzają lekarze lub felczerzy, pielęgniarki, położne i higienistki szkolne, jeżeli odbyli w ramach doskonalenia zawodowego kurs lub szkolenie w zakresie szczepień ochronnych i uzyskali dokument potwierdzający ukończenie tego kursu lub szkolenia lub uzyskali specjalizację w dziedzinie, w przypadku której ramowy program kształcenia podyplomowego obejmował problematykę szczepień ochronnych na podstawie przepisów o zawodach lekarza i lekarza dentyisty oraz przepisów o zawodach pielęgniarki i położnej. • Lekarz lub felczer, który podejrzewa lub rozpoznaje wystąpienie niepożądanego odczynu poszczepiennego, ma obowiązek, w ciągu 24 godzin od powzięcia podejrzenia jego wystąpienia, zgłoszenia takiego przypadku do państwowego powiatowego inspektora sanitarnego właściwego dla miejsca powzięcia podejrzenia jego wystąpienia. <p><u>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Świadczenia gwarantowane lekarza podstawowej opieki zdrowotnej obejmują m.in. szczepienia ochronne. • W celu realizacji zabiegów i procedur diagnostyczno-terapeutycznych w trakcie udzielanej porady lekarskiej oraz tych wynikających z udzielanej porady oraz obowiązkowych szczepień ochronnych wynikających z zakresu zadań lekarza POZ, świadczeniodawca zapewnia funkcjonowanie gabinetu zabiegowego od poniedziałku do piątku, z wyłączeniem dni ustawowo wolnych od pracy, w tym punktu szczepień dostępnego co najmniej raz w tygodniu, także po godzinie 15.00. <p><u>Charakterystyka Produktu Leczniczego VaxigripTerta/ Influvac Tetra/ Influvac:</u></p> |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Tak jak przy wszystkich szczepionkach podawanych we wstrzyknięciach, konieczne jest zapewnienie właściwego leczenia i nadzoru medycznego na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki. • W żadnym przypadku nie wolno podawać szczepionki donaczyniowo. • Przechowywać w lodówce (od +2°C do +8°C). Nie zamrażać. Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. • Przed podaniem szczepionka powinna osiągnąć temperaturę pokojową. • Wstrząsnąć przed użyciem. Sprawdzić wzrokowo przed podaniem. • Szczepionki nie należy stosować w przypadku obecności w zawieszynie zanieczyszczeń. • Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. |
|--|--|

Tabela 28. Warunki realizacji opracowane na podstawie odnalezionych rekomendacji.

| Interwencja | Warunki realizacji |
|----------------------|--|
| szczepienia ochronne | <p><u>Dot. warunków przechowywania szczepionek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparaty szczepionkowe należy chronić przed słońcem oraz przechowywać w zalecanych przez producenta temperaturach (ACIP 2018). • Szczepionki należy przechowywać w lodówce, w temperaturze od +2°C do +8°C (ACIP 2018; ACSt/NACI 2018). • Szczepionki, które uległy zamrożeniu należy zutylizować (ACIP 2018; ACSt/NACI 2018). • Preparatów zawierających jedną dawkę szczepionki nie należy dzielić (ACIP 2018). • Preparaty wielodawkowe, w okresach między podaniem kolejnej dawki należy przechowywać w warunkach zalecanych przez producenta (ACIP 2018). • Szczepionek nie należy stosować po upływie daty ważności wskazanej na opakowaniu (ACIP 2018). <p><u>Dot. sposobu i czasu podania szczepionki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W odniesieniu do szczepień przeciwko grypie podawanych domięśniowo, w przypadku osób dorosłych i dzieci powyżej 12 m.ż., zaleca się podanie w mięsień naramienny (ACSt/NACI 2018; KLRwP 2016). • Szczepionka przeciwko grypie może być podawana przez cały sezon występowania grypy. Najlepiej szczepić jednak na początku sezonu epidemiologicznego, tj. w okresie od września do połowy listopada. W sytuacjach szczególnych podanie szczepionki w późniejszym okresie, nawet po stwierdzeniu zwiększenia częstości zachorowań na grypę w populacji, także jest zalecane (KLRwP 2016). <p><u>Dot. prowadzenia dokumentacji medycznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy dążyć do terminowego, dokładnego oraz spójnego rejestrowania statusu zaszczepienia w dokumentacji medycznej – ma to służyć zapewnieniu, że wszystkie szczepienia są uwzględnione w danych dot. wyszczepialności, a także aby uniknąć marnowania zasobów na zachęcanie do niepotrzebnych wizyt lub powielania szczepień. |

Tabela 29. Warunki realizacji opracowane na podstawie opinii ekspertów.

| Interwencja | Warunki realizacji |
|----------------------|---|
| szczepienia ochronne | <ul style="list-style-type: none">• Warunki lokalowe i personel<ul style="list-style-type: none">○ „Warunki lokalowe i w zakresie personelu takie jak wymagania dla Przychodni POZ, w tym pielęgniarka po ukończeniu kursu szczepień.”○ „Szczepienia powinny być realizowane przez personel medyczny (pielęgniarki i lekarze) w podmiotach leczniczych lub warunkach zapewniających zastosowanie procedur ratujących życie (lekarze).”○ „Szczepienia w poradniach POZ; Szczepienia podczas pobytu w szpitalu, sanatoriach, domach opieki, hospicjach, jednodniowych zakładach opieki zdrowotnej, w Uniwersytetach III wieku; Szczepienia pracowników ochrony zdrowia wykonujących te zabiegi.”○ „Ze względu na powszechny charakter szczepień i ich wysokie bezpieczeństwo należy dążyć do ułatwienia w dostępie przez organizowanie szczepień w szpitalach, zakładach pracy i instytucjach opiekuńczych”• Czas realizacji szczepień<ul style="list-style-type: none">○ „Wrzesień-listopad danego roku kalendarzowego”○ „Od X do XII każdego roku” |

8. Monitorowanie oraz ewaluacja programów polityki zdrowotnej w danym problemie zdrowotnym

<Wskazać wskaźniki służące do monitorowania i ewaluacji programów polityki zdrowotnej na podstawie odnalezionych rekomendacji, badań wtórnych, analiz oraz opinii ekspertów>

Tabela 30. Sposób monitorowania i ewaluacji na podstawie odnalezionych rekomendacjach

| Organizacja, rok | Rekomendowane wskaźniki |
|---|---|
| National Institute for Health and Care Excellence – NICE 2018 ⁸³ (Wielka Brytania) | <p>Audyt, monitorowanie oraz informacje zwrotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personel medyczny powinien aktualizować dane pacjentów oraz zapewnić odpowiedni poziom ich szczegółowości, aby móc zidentyfikować osoby, które nie zostały zaszczepione a kwalifikują się do szczepień przeciw grypie w danym sezonie; • Należy rejestrować oraz przechowywać następujące dane: <ul style="list-style-type: none"> ○ powód zakwalifikowania się do szczepienia; ○ liczba osób zaproszonych na szczepienie oraz liczba osób ponownie zaproszonych na szczepienie; ○ warunki udzielania szczepień (lekarz pierwszego kontaktu, przychodnia, apteka, warunki opieki okołoporodowej); ○ osoby, które odmówiły szczepienia oraz powody ww. odmowy; • Należy wypracować wspólne podejście w zakresie wymiany informacji z lekarzami pierwszego kontaktu w odniesieniu do szczepień przeciwko grypie wykonywanych poza przychodnią, do której należy dana osoba (np. przez pielęgniarkę szkolną, w przychodni diabetologicznej). Należy dążyć do terminowego, dokładnego oraz spójnego rejestrowania statusu zaszczepienia w dokumentacji medycznej – ma to służyć zapewnieniu, że wszystkie szczepienia są uwzględnione w danych dot. wyszczepialności, a także aby uniknąć marnowania zasobów na zachęcanie do niepotrzebnych wizyt lub powielania szczepień. • Należy wykorzystywać systemy audytu i monitorowania, aby zapewnić dostawcom szczepionek przeciwko grypie regularne informacje zwrotne nt. postępów organizacyjnych w kontekście celów realizowanych przez cały okres szczepień. Należy z nich korzystać także, aby przejrzeć wcześniejsze działania i wpływ na wyszczepialność oraz móc stworzyć plany i ustalić priorytety na kolejny sezon. |

Tabela 31. Sposób monitorowania i ewaluacji na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych

| Autor, rok | Punkt końcowy/ wskaźnik |
|-----------------------------------|--|
| Demicheli, 2018; | <ul style="list-style-type: none"> • zachorowania na grypę |
| Thomas, 2018; Dyda, 2016 | <ul style="list-style-type: none"> • poziom wyszczepialności |
| Wilkinson, 2017; Darvishian, 2014 | <ul style="list-style-type: none"> • zachorowania na grypę potwierdzone przez diagnostykę laboratoryjną |

⁸³ National Institute for Health and Care Excellence (2018). Flu vaccination: increasing uptake (NG103). Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng103>, dostęp z 25.03.2019.

Tabela 32. Wskaźniki przedstawione w otrzymanych opiniach eksperckich



| Ekspert, rok | Wskaźniki wskazane w opinii |
|--|---|
| dr n. med. Wiesława Fabian - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie medycyny rodzinnej (woj. zachodniopomorskie), 2019 | <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek zaszczepionych osób w stosunku do wszystkich osób w określonym wieku. |
| lek. Agnieszka Jankowska-Zduńczyk – Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny rodzinnej, 2019 | <ul style="list-style-type: none"> • Liczba osób poddanych szczepieniom przeciw grypie. • Liczba zachorowań na grypę na określonym terenie w określonej populacji. |
|  | <ul style="list-style-type: none"> • Rzetelne zgłaszanie zachorowań na grypę przez lekarzy pierwszego kontaktu. • Rzetelne zgłaszanie zachorowań na grypę przez lekarzy również w niepublicznych zakładach opieki zdrowotnej np. Lux Med, Medicover, Multi Med itp. • Rzetelne zgłaszanie zachorowania na grypę przez publiczne zakłady opieki zdrowotnej np. szpitale. • Monitorowanie zużycia szczepionek przeciwko grypie w grupie osób po 65 r.ż. w całej Polsce. |
|  | <ul style="list-style-type: none"> • Wyszczepialność 75% w populacji – zgodnie z zaleceniami ECDC. Wyszczepialność jest najlepszym wskaźnikiem realizacji programu. |

Tabela 33. Wskaźniki odnoszące się do monitorowania i ewaluacji wskazane w opiniach Prezesa AOTMiT

| Nr opinii Prezesa Agencji | Zaproponowane wskaźniki |
|---|---|
| 74/2018; 106/2018; 123/2018; 124/2018; 128/2018; 130/2018; 135/2018; 168/2018; 180/2018; 234/2018 | <p><u>Ocena zgłaszalności do programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba osób zaszczepionych • liczba osób objętych działaniami edukacyjnymi • liczba osób niezakwalifikowanych do szczepień z powodu przeciwwskazań lekarskich • liczba osób, która nie zakwalifikowała się do programu wraz z podaniem przyczyny • liczba osób, które zrezygnowały z udziału w programie <p><u>Ocena jakości świadczeń w ramach programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzenie ankiety satysfakcji wśród uczestników programu <p><u>Ewaluacja programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej zdefiniowane wcześniej mierniki efektywności odpowiadające celom programu zapadalność na grypę w danym regionie w określonej populacji • liczba hospitalizacji związanych z grypą oraz podejrzeniami zachorowań na grypę • wpływ działań informacyjnych na zgłaszalność na szczepienia poza programem • wpływ działań edukacyjnych na wiedzę i świadomość zdrowotną mieszkańców • liczba niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) |

Tabela 34. Wskaźniki odnoszące się do monitorowania i ewaluacji na podstawie danych z innych źródeł

| Źródło | Monitorowanie i ewaluacja |
|---|--|
| <p><i>Central and Eastern European Society of Technology Assessment in Health Care – CEESTAHC 2017⁸⁴</i></p> | <p>Uwaga analityka: CEESTAHC we współpracy z Radą Naukową Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy przygotowali <i>Modelowy samorządowy program polityki zdrowotnej profilaktyki grypy w grupach ryzyka</i>. Poniższe wskaźniki odnoszą się do procesu monitorowania i ewaluacji w odniesieniu do ww. programu.</p> <p><u>Ocena zgłaszalności do programu:</u></p> <p>Ocena zgłaszalności uczestników do obu części interwencji będzie na bieżąco monitorowana przez Koordynatora Programu. Wszystkich realizatorów obowiązywać będzie miesięczna sprawozdawczość. Przewidywana minimalna efektywność zgłoszeń to 50% zakładanej populacji.</p> <p><u>Ocena jakości świadczeń:</u></p> <p>Każdy z uczestników Programu będzie proszony o wyrażenie swojej opinii na temat Programu, jego prowadzenia oraz promocji w formie anonimowej ankiety, wypełnianej w trakcie trwania interwencji.</p> <p><u>Ocena efektywności:</u></p> <p>Rozpoczęcie Programu musi nastąpić w ciągu pierwszych trzech miesięcy (wrzesień–listopad) danego sezonu grypowego – do początku grudnia (po dostawie aktualnej szczepionki przeciw grypie sezonowej).</p> <p>Okres ewaluacji powinien obejmować możliwość monitorowania przez realizatorów lub samorządy zgłaszalności grypy lub zakażeń grypopodobnych na podstawie danych NFZ.</p> <p>Zakończenie Programu dla realizatorów jest związane z oceną efektywności Programu poprzez wyliczenie min. wskaźników (konieczne jest zebranie danych PESEL w celu identyfikacji pacjentów w bazach NFZ oraz SANEPID):</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczby osób zaszczepionych w stosunku do wszystkich osób włączonych do Programów (zaszczepieni + osoby z przeciwwskazaniami + osoby nieudzielające zgody na szczepienie), • liczba osób z rozpoznaną laboratoryjnie grypą w stosunku do całej populacji zaszczepionej, • liczba osób z rozpoznaną laboratoryjnie grypą w stosunku do całej populacji włączonej do Programu, • iloraz liczby osób z rozpoznaną klinicznie grypą lub chorobą grypopodobną w stosunku do osób zaszczepionych w ramach Programu, • liczba osób z rozpoznaną klinicznie z grypą lub chorobą grypopodobną w stosunku do całej populacji włączonej do Programu, • liczba hospitalizacji z powodu grypy lub choroby grypopodobnej osób zaszczepionych w ramach Programu w stosunku do populacji niezaszczepionej na danym terenie samorządu, • liczba hospitalizacji z powodu grypy lub choroby grypopodobnej u osób zaszczepionych w stosunku do osób włączonych do Programu, ale niezaszczepionych, • liczba NOP w populacji zaszczepionej, • ocena subiektywnej oceny poprawy wiedzy pacjentów poprzez ankietę osób włączonych do Programu, • ocena wiedzy o zapobieganiu grypy w życiu codziennej pacjentów przed Programem i po edukacji pacjentów za pomocą ankiety (maksymalnie 6 pytań), • ocena wiedzy personelu medycznego przed wprowadzeniem edukacji i po szkoleniach na podstawie ankiety. |

⁸⁴ Central and Eastern European Society of Technology Assessment in Health Care. (2017). Modelowy samorządowy program polityki zdrowotnej profilaktyki grypy w grupach ryzyka. Pozyskano z: <https://www.ceestahc.org/dzialalnosc.grypa.html?i2s8>, dostęp z 28.03.2019.

Ocena trwałości efektów programu:

Program powinien być realizowany co roku i poszerzany o większy odsetek osób zaszczepionych w danej grupie ryzyka lub o nowe populacje ryzyka. W celu wprowadzenia trwałości Programu konieczne jest wysłanie zaproszeń do tej samej populacji chorych co rok przed rozpoczęciem sezonu szczepień jako kontynuacji profilaktyki. Jednocześnie w celu utrzymania trwałości Programu zalecane jest stałe informowanie wszystkich mieszkańców samorządu o szczepieniach przeciwgrypowych poprzez lokalne media i personel medyczny.

9. Podsumowanie

9.1. Kluczowe wnioski wynikające z zebranych danych w odniesieniu do pytań klinicznych

Informacje przedstawione poniżej stanowią podsumowanie z odnalezionych i opisanych rekomendacji klinicznych, opinii ekspertów, przeglądów systematycznych, badań pierwotnych, weryfikacji założeń zgromadzonych PPZ oraz opinii Prezesa wydanych do przedmiotowych PPZ, w kontekście zadanych pytań klinicznych (PK) opisanych w rozdziale 6.1.

Agencja do dnia 18.03.2019 roku, zgodnie trybem określonym w Ustawie o świadczeniach, wydała 266 opinii dotyczących PZ (program zdrowotny)/PPZ z zakresu szczepień p/grypie. Do przedmiotowych projektów wydano 247 opinii pozytywnych lub warunkowo pozytywnych oraz 19 opinii negatywnych. Analizując projekty PPZ z zakresu szczepień p/grypie wśród głównych interwencji wyróżnić można: szczepienia p/grypie i działania edukacyjne lub informacyjno-edukacyjne. Szczepienie p/grypie jako jedyna interwencja w programie było w 33% analizowanych projektach PZ/PPZ. Szczepienie wraz z działaniami informacyjno-edukacyjnymi było w 67% analizowanych projektach PZ/PPZ. Większość PZ/PPZ skierowana była do osób powyżej 65 r.ż. (52% analizowanych PZ/PPZ), dodatkowo 29% PZ/PPZ obejmowało osoby od 60 r.ż., 6% - od 55 r.ż. i 8% - od 50 r.ż.; 2% PZ/PPZ skierowanych było do osób powyżej 70 r.ż., 6% do dzieci do 18 r.ż. (obejmowało to także PZ/PPZ, w których populacją były osoby 65+), 2% - do pracowników podmiotów wykonujących działalność leczniczą.

Rutynowe, coroczne szczepienia przeciwko grypie rekomendowane są wśród wszystkich osób w wieku ≥ 6 m.ż., u których nie występują przeciwwskazania do zaszczepienia (ACIP 2018; ACSt/NACI 2018; AGDoH 2018). Osoby powyżej 65. r.ż. wskazywane są jako jedna z populacji wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań i hospitalizacji z powodu grypy, w której szczepienia są szczególnie zalecane (ACIP 2018; ACSt/NACI 2018; AGDoH 2018, KLRwP 2016).

Pytanie kliniczne 1: Jaki jest wpływ szczepień przeciwko grypie sezonowej na zapadalność w populacji osób w wieku 50+?

Szczepienie przeciwko sezonowej grypie wykonane na początku okresu wzmożonej liczby zachorowań na grypę preparatem o składzie szczepów zgodnym z tymi wywołującymi infekcje obniża poziom zapadalności w populacji osób starszych. Taki stan wiedzy przedstawiają w różny sposób autorzy odnalezionych w ramach strategii wyszukiwania dowodów naukowych, którzy porównują grupę badaną (podana szczepionka) z grupą kontrolną (brak interwencji lub placebo):

- spadek prawdopodobieństwa zachorowania na grypę z 6% do 2,4% (czyli spadek o 60%) (metaanaliza Demicheli 2018)
- efektywność praktyczna w czasie wybuchu epidemii i na obszarze nią objętym przy dobrym dopasowaniu szczepu w szczepionce do wirusa powodującego infekcję (metaanaliza Darvishian 2014):
 - lepsza przy lokalnym zasięgu epidemii OR [95%CI] = 0,42 [0,30; 0,60]
 - niższa przy szerokim obszarze objętym epidemią OR [95%CI] = 0,54 [0,46; 0,62]

Wyniki te poparte są wnioskami z pojedynczych RCT, w których za pomocą pośrednich punktów końcowych wykazywano zależność między podaniem szczepionki a pojawieniem się swoistej odporności immunologicznej (RCT Vajo 2019, RCT Madan 2017).

Skuteczność szczepienia przeciwko sezonowej grypie odzwierciedlona jest w odnalezionych i włączonych do analizy rekomendacjach, z których wszystkie zalecają stosowanie tej formy ochrony. Różnice pomiędzy rekomendacjami są w zakresach zdefiniowania grup docelowych o podwyższonym priorytecie szczepienia czy propozycji metod zwiększania poziomu wyszczepienia. Można wnioskować, że wynikają one z różnic epidemiologicznych i społeczno-kulturowych między obszarami, dla których rekomendacje zostały wydawane.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że z perspektywy pojedynczej osoby spadek prawdopodobieństwa zachorowania z 6% na 2,4% może nie być wystarczający do podjęcia decyzji o zaszczepieniu się, gdyż poza okresem lub obszarem objętym epidemią prawdopodobieństwo zachorowania na grypę jest raczej niskie, zaś przyjęcie szczepionki wiąże się z realnymi niedogodnościami w postaci konieczności wydatkowania czasu i pieniędzy oraz wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia działania niepożądanego szczepionki w postaci bólu w miejscu podania (41,7-65,0%, RCT Madan 2017; często lub bardzo często – informacje z ChPL 3

dostępnych szczepionek). Stąd dla uzyskania epidemiologicznie istotnego poziomu wyszczepienia konieczne jest podjęcie działań zwiększających poziom wyszczepialności.

Liczba osób, którą należy zaszczepić, aby uniknąć jednego zachorowania na grypę (NNV) w populacji osób starszych dzięki podaniu szczepionki, została wyliczona na 30 (metaanaliza Demicheli 2018) oraz 71 (RACGP 2018; na podstawie przeglądu systematycznego i metaanalizy Cochrane Jefferson 2014). Są to wartości wysokie, jednak spójne z danymi przedstawianymi w innych badaniach. Rozbieżność wynika z przyjętej metodologii w postaci kryteriów włączania i wyłączenia badań, w tym sposobu definiowania interwencji i punktów końcowych, jednak obie NNV są w tym samym rzędzie wielkości.

Zarówno rekomendacje jak i dowody naukowe wskazują, że istnieje duża różnorodność pomiędzy stosowanymi w poszczególnych latach na dane sezony grypy szczepionkami a obserwowanymi efektywnościami praktycznymi. Obecnie opracowywane są szczepionki dedykowane dla osób starszych. Mają one efektywność eksperymentalną o 24% wyższą w stosunku do standardowej szczepionki, jednak wyłącznie w sytuacji dobrego dopasowania szczepu znajdującego się w podawanym preparacie w stosunku do szczepu wirusa powodującego infekcję, zaś przy słabym dopasowaniu otrzymany wynik nie był istotny statystycznie (metaanaliza Wilkinson 2017). Wśród rekomendacji można znaleźć zalecenie dotyczące stosowania szczepionek dedykowanych osobom starszym, jednak tylko w sytuacji, gdy nie spowoduje to opóźnienia w szczepieniu (ACIP 2018). W przeciwnym wypadku wskazuje się na szczepienie dowolnym dostępnym preparatem.

Pytanie kliniczne 2: Czy korzyści wynikające ze szczepienia przeciwko grypie znacząco przewyższają możliwe do wystąpienia działania niepożądane szczepionki?

Szczepienie przeciwko sezonowej grypie w istotny statystycznie sposób zmniejsza zapadalność na grypę w populacji osób starszych, przy czym efekt ten jest najwyraźniej obserwowalny w czasie i na obszarze objętym epidemią grypy sezonowej (metaanaliza Darvishian 2014, metaanaliza Demicheli 2018).

Wśród działań niepożądanych szczepienia opisanych w wyszukanej literaturze istotne statystycznie wyniki w porównaniu z próbą kontrolną dotyczą wystąpienia bólu ramienia i obrzęku (metaanaliza Demicheli 2018, RCT Madan 2017). Inne działania niepożądane nie występowały lub występowały na tyle rzadko, że nie było możliwym poddanie ich analizie statystycznej (metaanaliza Wilkinson 2017, metaanaliza Demicheli 2018, RCT Madan 2017, RCT Vajo 2019). Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych wskazywanych w ChPL szczepionek dostępnych w Polsce na sezon 2018/2019 wymienia się: ból w miejscu podania, ból głowy, ból mięśni, złe samopoczucie, potliwość. Wyniki te są zgodne z treścią rekomendacji, które w populacji osób zdrowych i bez przeciwwskazań do szczepienia nie spodziewają się wystąpienia działań niepożądanych przy prawidłowym zakwalifikowaniu pacjenta po podaniu szczepionki (KLRwP 2016, ACIP 2018).

Odnalezione dowody naukowe nie wskazują na związek poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych z podaniem szczepionki (metaanaliza Demicheli 2018, metaanaliza Wilkinson 2017, RCT Vajo 2019, RCT Madan 2017), lecz jednocześnie nie wykluczają możliwości wystąpienia takiego zdarzenia, jeśli pojawia się ono z bardzo niską częstotliwością. W rekomendacjach można odnaleźć informację, że przeciwwskazaniem do podania szczepionki jest między innymi „układowa reakcja anafilaktyczna po poprzedniej dawce szczepionki” (KLRwP 2016), co może sugerować, że miał miejsce co najmniej jeden przypadek takiej reakcji pomimo prawidłowego przeprowadzenia kwalifikacji.

Podsumowując odpowiedź na zadane pytanie kliniczne, korzyści w postaci efektu zmniejszenia zapadalności na grypę w populacji osób starszych na istotnym statystycznie poziomie w czasie i na obszarze objętym epidemią grypy znacząco przewyższa przewidywane negatywne skutki wynikające z podania omawianej szczepionki w postaci miejscowego bólu w miejscu wkłucia i/lub obrzęku.

Pytanie kliniczne 3: Jakie warunki muszą być spełnione, żeby szczepienie przeciwko grypie przyniosło pozytywny efekt?

Pozytywny efekt szczepienia przeciwko grypie należy rozpatrywać przede wszystkim jako składową ogółu działań na wypadek wystąpienia epidemii grypy. Wytworzenie swoistej odporności przeciwko wirusowi prowadzące do obniżenia zapadalności w grupie osób zaszczepionych będzie miało istotne znaczenie dla ograniczenia skutków epidemii tylko, jeśli dotyczyć będzie wysokiego odsetka populacji. W czasie wystąpienia epidemii szczepieniom muszą towarzyszyć zachowania ograniczające rozprzestrzenianie się czynnika patogennego (KLRwP 2016, NICE 2018, WHO 2019).

Ze względu na biologiczne właściwości wirusa, który z dużą częstotliwością ulega mutacjom, a także mając na uwadze stosunkowo krótki czas utrzymania się poziomu swoistych przeciwciał, który wynosi od 6 do 12 miesięcy, szczepienia przeciwko grypie należy powtarzać co roku (KLRwP 2016, ACIP 2018, ACSt/NACI 2018, AGDoH 2018, NICE 2018, WHO 2018, RCT Madan 2017). Szczepionka przeciwko grypie może być

podawana przez cały sezon występowania grypy. Najlepiej szczepić jednak na początku sezonu epidemiologicznego, tj. w okresie od września do połowy listopada (KLRwP 2016).

Stosowana szczepionka powinna prowadzić do powstania przeciwciał swoistych do szczepów wirusa będących w danym sezonie grypy w obiegu i powodujących zwiększoną liczbę zachorowań na grypę, co jest ściśle powiązane ze szczepami wirusa użytymi w produkcji (KLRwP 2016, WHO 2019, metaanaliza Wilkinson 2017).

Zaobserwowanie efektu jest uzależnione od rzetelnego zbierania danych statystycznych. Podstawowe informacje to między innymi: poziom wyszczepialności, historia medyczna osób zaszczepionych (choroby współwystępujące, przynależność do grupy ryzyka), zapadalność czy rodzaj zastosowanej szczepionki. Odróżnienie zachorowania na grypę od wystąpienia objawów grypopodobnych spowodowanych innym czynnikiem patogennym jest niezbędne dla właściwego interpretowania zbieranych danych i stąd zaleca się korzystanie z najbardziej precyzyjnych metod diagnostyki laboratoryjnej do identyfikacji szczepu wirusa jak np. RT-PCR (metaanaliza Wilkinson 2017, WHO 2019).

Uzyskanie wysokiego poziomu wyszczepialności jest zadaniem złożonym, jednak jednocześnie stanowi jeden z warunków koniecznych dla wystąpienia obserwowalnego pozytywnego efektu. Rekomendacje i dowody naukowe przedstawiają różne strategie motywowania osób do zaszczepienia się. Do działań o najwyższej skuteczności zalicza się możliwość nieodpłatnego zaszczepienia się (wzrost poziomu wyszczepienia z % [95%CI] = 61,3% [58,0%; 64,6%] do 74,8% [73,4%; 76,2%]; metaanaliza Dyda 2016), kontakt z przeszkolonym z zakresu udzielania informacji na temat szczepienia przeciwko grypie personelem medycznym, a także przekazywanie spersonalizowanych komunikatów informacyjno-zachęcających za pośrednictwem systemów teleinformatycznych czy korzystając z usług pocztowych. Wśród zidentyfikowanych barier podawane jest zdefiniowanie grupy docelowej w sposób skomplikowany, czyli zawierający wiele kryteriów do jednoczesnego spełnienia (np. pacjent musi być zarejestrowany jako mieszkaniec danego obszaru, być w określonym przedziale wiekowym oraz jednocześnie mieć w wpisanej w historii określoną jednostkę chorobową – dane te są czytelne z punktu widzenia dostępnych rejestrów, jednak pacjent może nie wiedzieć np. czy kod jego choroby kwalifikuje go do programu), co wprowadza niepewność adresata odnośnie spełniania warunków zakwalifikowania się do programu. Z kolei facylitatorem szczepień będą działania edukacyjne skierowane do personelu medycznego, grupy docelowej programu oraz innych osób, których aktywność zawodowa wiąże się z częstymi kontaktami z osobami z grupy docelowej. Celami działań edukacyjnych powinny być co najmniej: uzyskanie wiedzy i umiejętności w zakresie metod ograniczania rozprzestrzeniania wirusa grypy, zrozumienie konieczności corocznego szczepienia się zaktualizowaną szczepionką przeciw grypie, zrozumienia możliwości i ograniczeń szczepienia przeciwko grypie. Skutecznej profilaktyce grypy i identyfikacji pacjentów mogących odnieść korzyści ze szczepień, sprzyjają: posiadanie stałej listy pacjentów, wiedza na temat przeszłości chorobowej pacjentów oraz ich aktualnego stanu zdrowia, aktywna współpraca z pielęgniarką środowiskowo-rodzinną, znajomość środowiska rodzinnego pacjenta, oparta na wzajemnym zaufaniu relacja lekarz–pacjent (KLRwP 2016). Wszystkie podejmowane działania powinny podlegać ewaluacji, aby z biegiem czasu mogły zostać udoskonalane (KLRwP 2016, NICE 2018, metaanaliza Thomas 2018, metaanaliza Dyda 2016).

Podsumowując, pozytywny efekt szczepienia przeciwko grypie wystąpi w czasie epidemii grypy na obserwowalnym poziomie, jeśli:

- zastosowana została szczepionka dająca wysoką odporność przeciwko szczepom wirusa powodującym zwiększoną liczbę zachorowań w czasie danego sezonu grypy;
- poziom wyszczepienia w populacji docelowej programu jest wysoki, a najlepiej zgodny z zaleceniami WHO, czyli na poziomie co najmniej 75%;
- zarówno osoby z populacji docelowej jak i inne osoby wchodzące w częsty kontakt z członkami populacji docelowej będą znały i stosowały inne zasady postępowania przeciwepidemicznego (np. noszenie certyfikowanych maseczek ochronnych, mycie i dezynfekcja rąk, odpowiednie postępowanie z pościelą i ubraniami chorego, czyszczenie pomieszczeń w których przebywają chorzy, odpowiednie usuwanie odpadów stałych);
- osobom, z grup kwalifikujących się do szczepienia przeciwko grypie należy zapewnić wiele okazji oraz ścieżek ukierunkowanych na wykonanie szczepienia – w czasie oraz lokalizacji dogodnej dla pacjenta;
- dane na temat zapadalności na grypę zbierano stosując w miarę możliwości jak najlepsze metody diagnostyki laboratoryjnej (np. RT-PCR), a nie opierano się jedynie na przeprowadzeniu wywiadu.

10. Piśmiennictwo

<Sporządzić zestawienie wykorzystanego piśmiennictwa wg poniższego wzoru tabeli. W „Piśmiennictwie” należy uwzględnić publikacje z badań, rekomendacje, książki i inne publikacje oraz doniesienia konferencyjne (wszystkie źródła wykorzystane w opracowaniu Raportu). Układ alfabetyczny (wg skrótów). W przypadku rekomendacji tych samych organizacji i z tego samego roku, mających inną treść, skróty w tabeli należy formułować w następujący sposób: AAP 2014, AAP 2014A, AAP 2014B.>

| Badania pierwotne i wtórne | |
|------------------------------------|---|
| Gemmill 2018 | Gemmill, I., & Young, K. (2018). Summary of the NACI literature review on the comparative effectiveness of subunit and split virus inactivated influenza vaccines in older adults. <i>Canada Communicable Disease Report</i> , 44(6), 129-133. |
| ACSt/NACI 2018a | An Advisory Committee Review National Advisory Committee on Immunization. (2018). Literature Review Update on the Efficacy and Effectiveness of High-Dose (Fluzone® High-Dose) and MF59-Adjuvanted (Fluad®) Trivalent Inactivated Influenza Vaccines in Adults 65 Years of Age and Older. Public Health Agency of Canada. |
| Demicheli 2018 | Demicheli, V., Jefferson, T., Di Pietrantonj, C., Ferroni, E., Thorning, S., Thomas, R. E., & Rivetti, A. (2018). Vaccines for preventing influenza in the elderly. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , (2). |
| Thomas 2018 | Thomas, R. E., & Lorenzetti, D. L. (2018). Interventions to increase influenza vaccination rates of those 60 years and older in the community. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , (5). |
| Wilkinson 2017 | Wilkinson, K., Wei, Y., Szwajcer, A., Rabbani, R., Zarychanski, R., Abou-Setta, A. M., & Mahmud, S. M. (2017). Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. <i>Vaccine</i> , 35(21), 2775-2780. |
| Dyda 2016 | Dyda, A., Karki, S., Hayen, A., MacIntyre, C. R., Menzies, R., Banks, E., ... & Liu, B. (2016). Influenza and pneumococcal vaccination in Australian adults: a systematic review of coverage and factors associated with uptake. <i>BMC infectious diseases</i> , 16(1), 515. |
| Darvishian 2014 | Darvishian, M., Bijlsma, M. J., Hak, E., & van den Heuvel, E. R. (2014). Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: a meta-analysis of test-negative design case-control studies. <i>The Lancet Infectious Diseases</i> , 14(12), 1228-1239. |
| Vajo 2019 | Vajo, Z., Kalabay, L., Vajo, P., Balaton, G., Rozsa, N., & Torzsa, P. (2019). Licensing the first reduced, 6 µg dose whole virion, aluminum adjuvanted seasonal influenza vaccine—A randomized-controlled multicenter trial. <i>Vaccine</i> , 37(2), 258-264. |
| Madan 2017 | Madan, A., Ferguson, M., Rheault, P., Seiden, D., Toma, A., Friel, D., ... & Schuid, A. (2017). Immunogenicity and safety of an AS03-adjuvanted H7N1 vaccine in adults 65 years of age and older: A phase II, observer-blind, randomized, controlled trial. <i>Vaccine</i> , 35(15), 1865-1872. |
| Rekomendacje kliniczne i finansowe | |
| ACIP 2018A | Grohskopf, L. A., Sokolow, L. Z., Broder, K. R., Walter, E. B., Fry, A. M., & Jernigan, D. B. (2018). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2018–19 influenza season. <i>MMWR Recommendations and Reports</i> , 67(3), 1. |
| ACSt/NACI 2018 | An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). (2018). Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2018–2019. Public Health Agency of Canada. |
| AGDoH 2018 | Australian Technical Advisory Group on Immunization. (2018). Australian Immunisation Handbook, Australian Government Department of Health. Pozyskano z: https://immunisationhandbook.health.gov.au/ , dostęp z 22.03.2019. |
| KLRwP 2016 | Makowiec-Dyrda, M., & Tomasik, T. (2016). Profilaktyka i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce. |
| NICE 2018 | National Institute for Health and Care Excellence (2018). Flu vaccination: increasing uptake (NG103). Pozyskano z: https://www.nice.org.uk/guidance/ng103 , dostęp z 25.03.2019. |
| RACGP 2018 | Royal Australian College of General Practitioners. (2018). Guidelines for preventive activities in general practice. 9 th edition. |
| WHO 2019 | World Health Organization. (2019). Addendum to the recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2019–2020 northern hemisphere influenza season. Pozyskano z: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201902_recommendation_addendum.pdf , dostęp z 03.04.2019. |

| Pozostałe publikacje | |
|----------------------------|--|
| ATAGI 2018 | Australian Technical Advisory Group On Immunisation. (2018). Statement on the administration of seasonal influenza vaccines in 2018. Pozyskano z: https://beta.health.gov.au/resources/publications/atagi-advice-on-seasonal-influenza-vaccines-in-2018 , dostęp z 29.03.2019. |
| CEESTAHC 2017 | Central and Eastern European Society of Technology Assessment in Health Care. (2017). Modelowy samorządowy program polityki zdrowotnej profilaktyki grypy w grupach ryzyka. Pozyskano z: https://www.ceestahc.org/dzialalnosc.grypa.html?i2s8 , dostęp z 28.03.2019. |
| ChPL VaxigripTetra | Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia. (2019). Rejestr Produktów Leczniczych. Szczegóły produktu leczniczego Vaxigrip Tetra. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35346 , dostęp z 3.04.2019. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego 08/2018. |
| ChPL Influvac Tetra | Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia. (2019). Rejestr Produktów Leczniczych. Szczegóły produktu leczniczego Influvac Tetra. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37540 , dostęp z 20.03.2019. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego 10/2018. |
| ChPL Influvac | Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia. (2019). Rejestr Produktów Leczniczych. Szczegóły produktu leczniczego Influvac. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pozyskano z: http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22469 , dostęp z 20.03.2019. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego 08/2018. |
| ECDC 2018 | European Centre for Disease Prevention and Control. (2018). Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States – Overview of vaccine recommendations for 2017–2018 and vaccination coverage rates for 2015–2016 and 2016–2017 influenza seasons. |
| Harris 2001 | Harris, R. P., Helfand, M., Woolf, S. H., Lohr, K. N., Mulrow, C. D., Teutsch, S. M., ... & Force, S. T. (2001). Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. American journal of preventive medicine, 20(3), 21-35. |
| Iuliano 2018 | Iuliano, A. D., Roguski, K. M., Chang, H. H., Muscatello, D. J., Palekar, R., Tempia, S., ... & Wu, P. (2018). Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. The Lancet, 391(10127), 1285-1300. |
| Lee 2018 | Lee, G., Carr, W., Group, A. E. B. R. W., Reingold, A., Hunter, P., Lee, G., ... & Savoy, M. (2018). Updated Framework for Development of Evidence-Based Recommendations by the Advisory Committee on Immunization Practices. Morbidity and Mortality Weekly Report, 67(45), 1271. |
| PSO 2019 | Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 25 października 2018 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2019. Pozyskano z: https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/01/akt.pdf , dostęp z 20.03.2019. |
| Szczeklik 2018 | Szczeklik, A. (2018). Interna Szczeklika 2018. Medycyna Praktyczna. |
| Wojtyniak 2018 | Wojtyniak, B., Goryński, P. (2018). Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. |

11. Załączniki

<Dla większej przejrzystości dokumentu należy zamieścić: opinie ekspertów, strategie wyszukiwania, schemat graficzny zgodny z zaleceniami QUOROM, tabelę włączonych oraz wykluczonych publikacji (z podaniem przyczyn wykluczenia)>.

- Zal 1 Weryfikacja założeń zgromadzonych projektów programów zdrowotnych i programów polityki zdrowotnej z zakresu szczepień p/grypie – marzec 2019
- Zal 2 Opinia eksperta – dr n. med. Wiesława Fabian, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie medycyny rodzinnej (woj. zachodniopomorskie)
- Zal 3 Opinia eksperta – lek. Agnieszka Jankowska-Zduńczyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny rodzinnej
- Zal 4 Opinia eksperta – [REDACTED]
- Zal 5 Opinia eksperta – [REDACTED]
- Zal 6 Strategia wyszukiwania – baza Medline (PubMed), data wyszukiwania: 27.02.2019 r.

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|---|--------|
| #1 | Influenza, Human[MeSH Terms] | 45915 |
| #2 | Influenzavirus A[MeSH Terms] | 41287 |
| #3 | Influenzavirus B[MeSH Terms] | 3975 |
| #4 | (influenza*[Text Word]) OR (flu[Text Word]) | 127311 |
| #5 | (((Influenza, Human[MeSH Terms]) OR Influenzavirus A[MeSH Terms]) OR Influenzavirus B[MeSH Terms]) OR (((influenza*[Text Word]) OR (flu[Text Word]))) | 127311 |
| #6 | Vaccination[MeSH Terms] | 79223 |
| #7 | Immunization[MeSH Terms] | 166156 |
| #8 | ((vaccin*[Text Word]) OR (immuni*[Text Word])) OR (inocula*[Text Word]) | 741810 |
| #9 | ((Vaccination[MeSH Terms]) OR Immunization[MeSH Terms]) OR (((vaccin*[Text Word]) OR (immuni*[Text Word])) OR (inocula*[Text Word])) | 751858 |
| #10 | ((((Influenza, Human[MeSH Terms]) OR Influenzavirus A[MeSH Terms]) OR Influenzavirus B[MeSH Terms]) OR (((influenza*[Text Word]) OR (flu[Text Word]))) AND (((Vaccination[MeSH Terms]) OR Immunization[MeSH Terms]) OR (((vaccin*[Text Word]) OR (immuni*[Text Word])) OR (inocula*[Text Word]))) | 46716 |
| #11 | (((Polish[Language]) OR (English[lang])) AND ("2009/01/01"[Publication Date] : "2019/12/31"[Publication Date])) AND (((((((Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR Government Document[Publication Type]) OR Guideline[Publication Type]) OR Meta-Analysis[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR (Systematic Review[Publication Type])) AND ("humans"[MeSH Terms]) | 131830 |
| #12 | (((((((Influenza, Human[MeSH Terms]) OR Influenzavirus A[MeSH Terms]) OR Influenzavirus B[MeSH Terms]) OR (((influenza*[Text Word]) OR (flu[Text Word]))) AND (((Vaccination[MeSH Terms]) OR Immunization[MeSH Terms]) OR (((vaccin*[Text Word]) OR (immuni*[Text Word])) OR (inocula*[Text Word])))) AND (((Polish[Language]) OR (English[lang])) AND ("2009/01/01"[Publication Date] : "2019/12/31"[Publication Date])) AND (((((((Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR Government Document[Publication Type]) OR Guideline[Publication Type]) OR Meta-Analysis[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR (Systematic Review[Publication Type])) AND ("humans"[MeSH Terms])) | 408 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|--|---------|
| #13 | ("adult"[MeSH Terms:noexp] OR ("middle aged"[MeSH Terms] OR "aged"[MeSH Terms]) OR "middle aged"[MeSH Terms] OR "aged"[MeSH Terms] OR "aged, 80 and over"[MeSH Terms]) | 6662822 |
| #14 | ((("mid age"[Text Word]) OR "middle aged"[Text Word]) OR "adult"[Text Word]) OR "older"[Text Word] OR "elder"[Text Word]) | 6781779 |
| #15 | ((("adult"[MeSH Terms:noexp] OR ("middle aged"[MeSH Terms] OR "aged"[MeSH Terms]) OR "middle aged"[MeSH Terms] OR "aged"[MeSH Terms] OR "aged, 80 and over"[MeSH Terms]))) OR (((("mid age"[Text Word]) OR "middle aged"[Text Word]) OR "adult"[Text Word]) OR "older"[Text Word] OR "elder"[Text Word])) | 7317068 |
| #16 | ((((((((((Influenza, Human[MeSH Terms]) OR Influenzavirus A[MeSH Terms]) OR Influenzavirus B[MeSH Terms]) OR (((influenza*[Text Word]) OR (flu[Text Word])))) AND (((Vaccination[MeSH Terms]) OR Immunization[MeSH Terms]) OR (((vaccin*[Text Word]) OR (immuni*[Text Word])) OR (inocula*[Text Word])))) AND (((((Polish[Language]) OR (English[lang]))) AND ("2009/01/01"[Publication Date] : "2019/12/31"[Publication Date])) AND (((((((Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR Government Document[Publication Type]) OR Guideline[Publication Type]) OR Meta-Analysis[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR (Systematic Review[Publication Type])))) AND ("humans"[MeSH Terms]))) AND (((("adult"[MeSH Terms:noexp] OR ("middle aged"[MeSH Terms] OR "aged"[MeSH Terms]) OR "middle aged"[MeSH Terms] OR "aged"[MeSH Terms] OR "aged, 80 and over"[MeSH Terms]))) OR (((("mid age"[Text Word]) OR "middle aged"[Text Word]) OR "adult"[Text Word]) OR "older"[Text Word] OR "elder"[Text Word])))) | 160 |

Zal 7 Strategia wyszukiwania Cochrane Library, data wyszukiwania 27.02.2019 r.

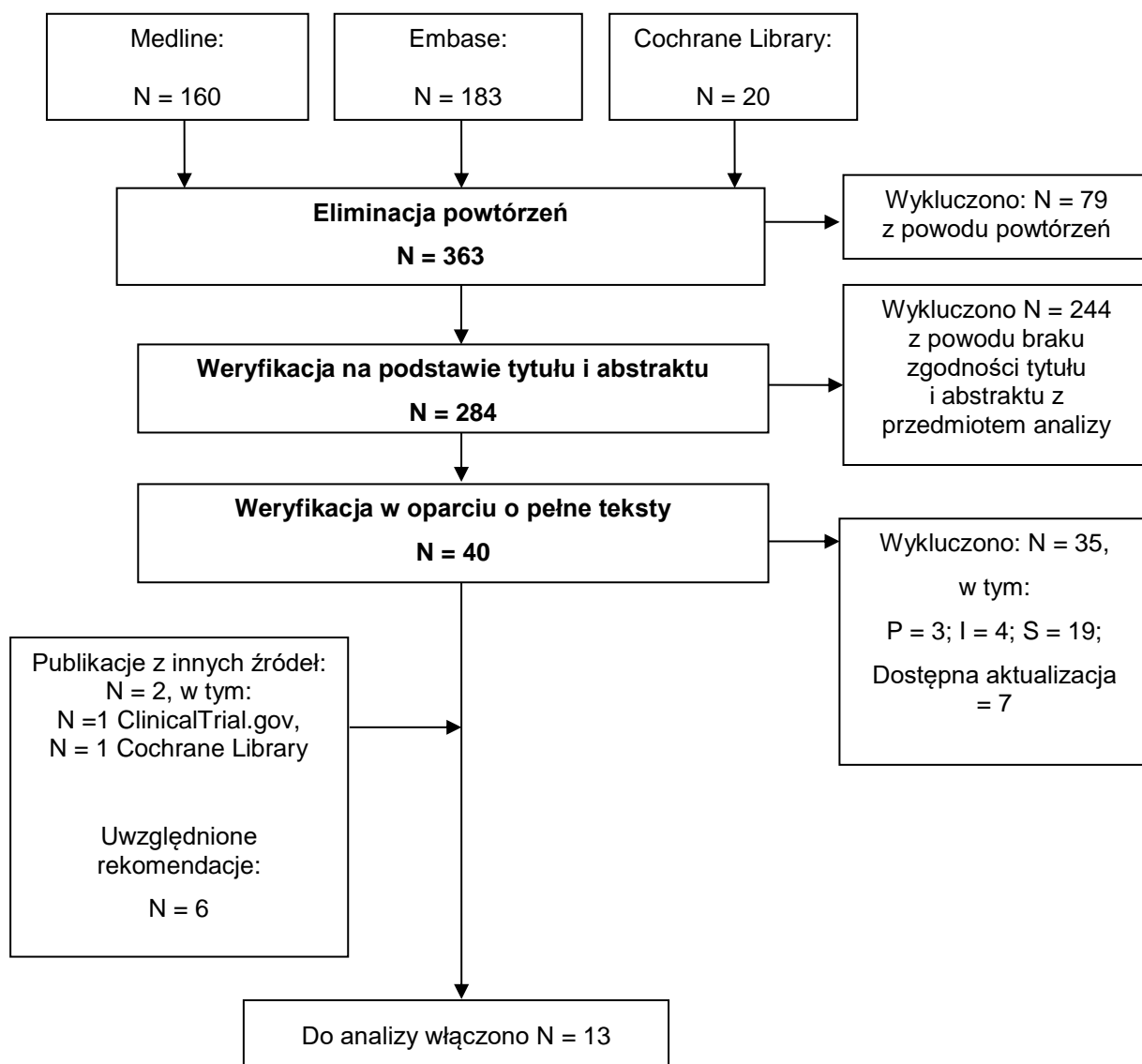
| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|---|--------|
| #1 | [mh influenza] | 2166 |
| #2 | (influenza* OR flu):ab,kw,ti | 8466 |
| #3 | #1 OR #2 | 8466 |
| #4 | [mh vaccine] | 10892 |
| #5 | (vaccin* or immuni* or inocula*):ab,kw,ti | 24749 |
| #6 | #4 OR #5 | 24766 |
| #7 | [mh "middle aged"] OR [mh elderly] OR [mh adult] | 3037 |
| #8 | ("mid age" OR "middle aged" OR "adult" OR "older" OR "elder"):ab,kw,ti | 597864 |
| #9 | #7 OR #8 | 598146 |
| #10 | #3 AND #6 AND #9 | 1995 |
| #11 | #10 with Cochrane Library publication date Between Jan 2009 and Dec 2019, in Cochrane Reviews | 20 |

Zal 8 Strategia wyszukiwania Embase (Ovid), data wyszukiwania 27.02.2019 r.

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|--|---------|
| #1 | exp influenza/ | 74073 |
| #2 | (influenza* or flu).ab,kw,ti. | 117332 |
| #3 | 1 or 2 | 133665 |
| #4 | exp vaccine/ | 269280 |
| #5 | (vaccin* or immuni* or inocula*).ab,kw,ti. | 605225 |
| #6 | 4 or 5 | 667404 |
| #7 | exp middle aged/ | 1123601 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|--|---------|
| #8 | exp elderly/ | 2560291 |
| #9 | exp adult/ | 6840461 |
| #10 | ("mid age" or "middle aged" or "adult" or "older" or "elder").ab,kw,ti. | 1314427 |
| #11 | 7 or 8 or 9 or 10 | 7346734 |
| #12 | 3 and 6 and 11 | 15277 |
| #13 | limit 12 to (human and (consensus development or meta analysis or "systematic review") and (english or polish) and "humans only (removes records about animals)" and yr="2009 - 2019") | 183 |

Zal 9 Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji



Załącznik 10 Wykaz publikacji włączonych do analizy na podstawie abstraktów oraz wynik analizy tych publikacji na podstawie pełnego tekstu (kolumna „Status na podstawie pełnego tekstu”) ze strategii wyszukiwania. Publikacje włączone na podstawie pełnego tekstu zostały pogrubione.

| Lp. | Autorzy, Tytuł, Czasopismo | Status na podstawie pełnego tekstu | Powód wykluczenia (P, I, S) |
|-----|---|------------------------------------|-----------------------------|
| 1 | Abraham, M. K., Perkins, J., Vilke, G. M., & Coyne, C. J. (2016). Influenza in the emergency department: vaccination, diagnosis, and treatment: clinical practice paper approved by American Academy of Emergency Medicine Clinical Guidelines Committee. <i>The Journal of emergency medicine</i> , 50(3), 536-542. | Wykl. | S |
| 2 | Baay, M., Bollaerts, K., & Verstraeten, T. (2018). A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among older adults. <i>Vaccine</i> , 36(29), 4207-4214. | Wykl. | I |
| 3 | Beyer, W. E., McElhane, J., Smith, D. J., Monto, A. S., Nguyen-Van-Tam, J. S., & Osterhaus, A. D. (2013). Cochrane re-arranged: support for policies to vaccinate elderly people against influenza. <i>Vaccine</i> , 31(50), 6030-6033. | Wykl. | S |
| 4 | Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2011). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. <i>MMWR. Morbidity and mortality weekly report</i> , 60(33), 1128. | Wykl. | Dostępna aktualizacja |
| 5 | Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2013). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices--United States, 2013-2014. <i>MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports</i> , 62(RR-07), 1. | Wykl. | Dostępna aktualizacja |
| 6 | Darvishian, M., Bijlsma, M. J., Hak, E., & van den Heuvel, E. R. (2014). Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: a meta-analysis of test-negative design case-control studies. <i>The Lancet Infectious Diseases</i>, 14(12), 1228-1239. | Wł. | - |
| 7 | De Waure, C., Veneziano, M. A., Cadeddu, C., Capizzi, S., Specchia, M. L., Capri, S., & Ricciardi, W. (2012). Economic value of influenza vaccination. <i>Human vaccines & immunotherapeutics</i> , 8(1), 119-129. | Wykl. | S |
| 8 | Demicheli, V., Jefferson, T., Di Pietrantonj, C., Ferroni, E., Thorning, S., Thomas, R. E., & Rivetti, A. (2018). Vaccines for preventing influenza in the elderly. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>, (2). | Wł. | - |
| 9 | Demicheli, V., Jefferson, T., Ferroni, E., Rivetti, A., & Di Pietrantonj, C. (2018). Vaccines for preventing influenza in healthy adults. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , (2). | Wykl. | P |
| 10 | Dyda, A., Karki, S., Hayen, A., MacIntyre, C. R., Menzies, R., Banks, E., ... & Liu, B. (2016). Influenza and pneumococcal vaccination in Australian adults: a systematic review of coverage and factors associated with uptake. <i>BMC infectious diseases</i>, 16(1), 515. | Wł. | - |
| 11 | Ferroni, E., & Jefferson, T. (2011). Influenza. <i>BMJ clinical evidence</i> , 2011, 0911. | Wykl. | S |
| 12 | Fiore, A. E., Uyeki, T. M., Broder, K., Finelli, L., Euler, G. L., Singleton, J. A., ... & Cox, N. J. (2010). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. | Wykl. | Dostępna aktualizacja |
| 13 | Grohskopf, L. A. (2016). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. <i>MMWR. Recommendations and Reports</i> , 65. | Wykl. | Dostępna aktualizacja |

| Lp. | Autorzy, Tytuł, Czasopismo | Status na podstawie pełnego tekstu | Powód wykluczenia (P, I, S) |
|-----|--|------------------------------------|-----------------------------|
| 14 | Grohskopf, L. A., Sokolow, L. Z., Broder, K. R., Walter, E. B., Fry, A. M., & Jernigan, D. B. (2018). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2018–19 influenza season. <i>MMWR Recommendations and Reports</i> , 67(3), 1. | Wykl. | S |
| 15 | Jefferson, T., Di Pietrantonj, C., Al-Ansary, L. A., Ferroni, E., Thorning, S., & Thomas, R. E. (2010). Vaccines for preventing influenza in the elderly. <i>Cochrane database of systematic reviews</i> , (2). | Wykl. | Dostępna aktualizacja |
| 16 | Jefferson, T., Di Pietrantonj, C., Rivetti, A., Bawazeer, G. A., Al-Ansary, L. A., & Ferroni, E. (2010). Vaccines for preventing influenza in healthy adults. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , (7). | Wykl. | Dostępna aktualizacja |
| 17 | Kan, T., & Zhang, J. (2018). Factors influencing seasonal influenza vaccination behaviour among elderly people: a systematic review. <i>Public health</i> , 156, 67-78. | Wykl. | S |
| 18 | Lau, D., Hu, J., Majumdar, S. R., Storie, D. A., Rees, S. E., & Johnson, J. A. (2012). Interventions to improve influenza and pneumococcal vaccination rates among community-dwelling adults: a systematic review and meta-analysis. <i>The Annals of Family Medicine</i> , 10(6), 538-546. | Wykl. | P |
| 19 | Lau, D., Hu, J., Majumdar, S. R., Storie, D. A., Rees, S. E., & Johnson, J. A. (2012). Interventions to improve influenza and pneumococcal vaccination rates among community-dwelling adults: a systematic review and meta-analysis. <i>The Annals of Family Medicine</i> , 10(6), 538-546. | Wykl. | Dostępna aktualizacja |
| 20 | Lundgren, F., Maranhão, B., Martins, R., Chatkin, J. M., Fouad Rabahi MF, M., Amorim Corrêa, R., ... & Stirbulov, R. (2014). Vaccination in the prevention of infectious respiratory diseases in adults. <i>Revista da Associação Médica Brasileira</i> , 60(1), 4-15. | Wykl. | S |
| 21 | Madan, A., Ferguson, M., Rheault, P., Seiden, D., Toma, A., Friel, D., ... & Schuind, A. (2017). Immunogenicity and safety of an AS03-adjuvanted H7N1 vaccine in adults 65 years of age and older: A phase II, observer-blind, randomized, controlled trial. <i>Vaccine</i>, 35(15), 1865-1872. | Wł. | - |
| 22 | Manzoli, L., Ioannidis, J. P., Flacco, M. E., De Vito, C., & Villari, P. (2012). Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses. <i>Human vaccines & immunotherapeutics</i> , 8(7), 851-862. | Wykl. | S |
| 23 | Michiels, B., Govaerts, F., Remmen, R., Vermeire, E., & Coenen, S. (2011). A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. <i>Vaccine</i> , 29(49), 9159-9170. | Wykl. | S |
| 24 | Nagata, J. M., Hernández-Ramos, I., Kurup, A. S., Albrecht, D., Vivas-Torrealba, C., & Franco-Paredes, C. (2013). Social determinants of health and seasonal influenza vaccination in adults ≥ 65 years: a systematic review of qualitative and quantitative data. <i>BMC Public Health</i> , 13(1), 388. | Wykl. | S |
| 25 | Nowak, G. J., Sheedy, K., Burse, K., Smith, T. M., & Basket, M. (2015). Promoting influenza vaccination: insights from a qualitative meta-analysis of 14 years of influenza-related communications research by US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <i>Vaccine</i> , 33(24), 2741-2756. | Wykl. | S |
| 26 | Osterholm, M. T., Kelley, N. S., Sommer, A., & Belongia, E. A. (2012). Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. <i>The Lancet infectious diseases</i> , 12(1), 36-44. | Wykl. | P |
| 27 | Ott, J. J., Klein Breteler, J., Tam, J. S., Hutubessy, R. C., Jit, M., & de Boer, M. R. (2013). Influenza vaccines in low and middle income countries: a systematic review of economic evaluations. <i>Human vaccines & immunotherapeutics</i> , 9(7), 1500-1511. | Wykl. | S |
| 28 | Rondy, M., El Omeiri, N., Thompson, M. G., Levêque, A., Moren, A., & Sullivan, S. G. (2017). Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. <i>Journal of Infection</i> , 75(5), 381-394. | Wykl. | S |

| Lp. | Autorzy, Tytuł, Czasopismo | Status na podstawie pełnego tekstu | Powód wykluczenia (P, I, S) |
|-----|---|------------------------------------|-----------------------------|
| 29 | Rüttimann, R. W., Bonvehí, P. E., Vilar-Compte, D., Isturiz, R. E., Labarca, J. A., & Vidal, E. I. (2013). Influenza among the elderly in the Americas: a consensus statement. <i>Revista Panamericana de Salud Pública</i> , 33, 446-452. | Wykl. | S |
| 30 | Schmid, P., Rauber, D., Betsch, C., Lidolt, G., & Denker, M. L. (2017). Barriers of influenza vaccination intention and behavior—a systematic review of influenza vaccine hesitancy, 2005–2016. <i>PLoS one</i> , 12(1), e0170550. | Wykl. | I |
| 31 | Shields, G. E., Elvidge, J., & Davies, L. M. (2017). A systematic review of economic evaluations of seasonal influenza vaccination for the elderly population in the European Union. <i>BMJ open</i> , 7(6), e014847. | Wykl. | S |
| 32 | Somes, M. P., Turner, R. M., Dwyer, L. J., & Newall, A. T. (2018). Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: A systematic review and meta-analysis. <i>Vaccine</i> . | Wykl. | I |
| 33 | Thomas, R. E., & Lorenzetti, D. L. (2014). Interventions to increase influenza vaccination rates of those 60 years and older in the community. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , (7). | Wykl. | Dostępna aktualizacja |
| 34 | Thomas, R. E., & Lorenzetti, D. L. (2018). Interventions to increase influenza vaccination rates of those 60 years and older in the community. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>, (5). | Wł. | - |
| 35 | Thomas, R. E., Russell, M. L., & Lorenzetti, D. L. (2010). Systematic review of interventions to increase influenza vaccination rates of those 60 years and older. <i>Vaccine</i> , 28(7), 1684-1701. | Wykl. | S |
| 36 | Thomas, R. E., Russell, M., & Lorenzetti, D. (2010). Interventions to increase influenza vaccination rates of those 60 years and older in the community. status and date: New, published in, (9). | Wykl. | Dostępna aktualizacja |
| 37 | Vajo, Z., Kalabay, L., Vajo, P., Balaton, G., Rozsa, N., & Torzsa, P. (2019). Licensing the first reduced, 6 µg dose whole virion, aluminum adjuvanted seasonal influenza vaccine—A randomized-controlled multicenter trial. <i>Vaccine</i>, 37(2), 258-264. | Wł. | - |
| 38 | Valenciano, M., & Ciancio, B. C. (2012). I-MOVE: a European network to measure the effectiveness of influenza vaccines. <i>Eurosurveillance</i> , 17(39), 20281. | Wykl. | S |
| 39 | Vann, J. C. J., Jacobson, R. M., Coyne-Beasley, T., Asafu-Adjei, J. K., & Szilagyi, P. G. (2018). Patient reminder and recall interventions to improve immunization rates. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , (1). | Wykl. | I |
| 40 | Wilkinson, K., Wei, Y., Szwajcer, A., Rabbani, R., Zarychanski, R., Abou-Setta, A. M., & Mahmud, S. M. (2017). Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. <i>Vaccine</i>, 35(21), 2775-2780. | Wł. | - |
| 41 | World Health Organization. (2012). Vaccines against influenza WHO position paper—November 2012. <i>Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire</i> , 87(47), 461-476. | Wykl. | S |
| 42 | Yeung, M. P., Lam, F. L., & Coker, R. (2016). Factors associated with the uptake of seasonal influenza vaccination in adults: a systematic review. <i>Journal of Public Health</i> , 38(4), 746-753. | Wykl. | S |

P – populacja; I – interwencja; S – metodyka

Zal 11 Wypracowany we współpracy z ekspertami szablon programu polityki zdrowotnej z zakresu profilaktyki grypy w populacji osób starszych.