

Wersja 2.0

ANALIZA KLINICZNA Z ELEMENTAMI ANALIZY PROBLEMU ZDROWOTNEGO



INFLUVAC TETRA® - CZTEROWALENTNA INAKTYWOWANA SZCZEPIONKA PRZECIW GRYPIE W POPULACJI OSÓB DOROSŁYCH W WIEKU 18. DO 64. ROKU ŻYCIA



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 15.07.2020 r.

Analizę uzupełniono w celu dostosowania do zapisów rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie znak OT.4330.14.2020.AW.4. Uzupełnienie zakończono dnia 29.07.2020 r.

Kierownik projektu: ██████████

Autorzy:

██████████ nadzór nad postępem prac, przegląd systematyczny dowodów naukowych, formułowanie wniosków, dyskusja

██████████ przegląd systematyczny dowodów naukowych

██████████ wytyczne praktyki klinicznej

██████████ problem zdrowotny, charakterystyka interwencji

██████████ wskaźniki epidemiologiczne

██████████ problem zdrowotny

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola merytoryczna: ██████████

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

██████████

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP	12
1.1. Cel analizy	12
2. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO	13
2.1. Opis jednostki chorobowej	13
2.1.1. Definicja	13
2.1.2. Etiologia i patogenezę	13
2.2. Rozpoznanie i przebieg.....	14
2.3. Profilaktyka.....	16
2.3.1. Szczepienia ochronne.....	16
2.3.2. Profilaktyka farmakologiczna	17
2.4. Leczenie	17
2.5. Rokowanie	18
2.6. Wskaźniki epidemiologiczne	20
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	25
4. AKTUALNE FINANSOWANIE ŚWIADCZEŃ W DANYM WSKAZANIU	29
4.1. Sytuacja w Polsce	29
4.1.1. Szczepienia ochronne.....	29
4.1.2. Profilaktyka farmakologiczna	31
4.2. Sytuacja międzynarodowa	31
5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI	35
5.1. Influvac Tetra, szczepionka przeciw grypie (antygeny powierzchniowe: hemaglutynina i neuraminidaza), inaktywowana.....	35
6. DEFINICJA PROBLEMU DECYZYJNEGO	38
6.1. Uzasadnienie	38
7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	40
7.1. Etap I – przegląd badań pierwotnych.....	40
7.1.1. Charakterystyka badania Van de Witte 2018.....	40

7.1.2.	Wyniki badania Van de Witte 2018	41
7.2.	Etap II – przegląd parasolowy	44
7.2.1.	Populacja ogólna	45
7.2.2.	Kobiety w ciąży	52
7.2.3.	Populacja pacjentów z cukrzycą	62
7.2.4.	Populacja pacjentów z wysokim ryzykiem CVD	67
7.2.5.	Populacja pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek	74
8.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	77
9.	WNIOSKI	79
10.	OGRANICZENIA	83
11.	DYSKUSJA	84
	BIBLIOGRAFIA	87
	SPIS TABEL	90
	SPIS RYSUNKÓW	92
	SPIS WYKRESÓW	93
ANEKS A.	METODYKA	94
A.1.	Wyszukiwanie dowodów naukowych	94
A.1.1.	Etap I	94
A.1.2.	Etap II	94
A.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia	94
A.2.1.	Etap I	94
A.2.2.	Etap II	95
A.3.	Strategia wyszukiwania	96
A.4.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	96
A.5.	Selekcja badań klinicznych	97
A.6.	Ocena wiarygodności dowodów naukowych	97
A.6.1.	Badania pierwotne	97
A.6.2.	Opracowania wtórne	98
A.7.	Ekstrakcja danych	98
A.8.	Analiza statystyczna	98
ANEKS B.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA	99
B.1.	Strategia wyszukiwania - etap I	99
B.2.	Strategia wyszukiwania - etap II	100

ANEKS C.	WYNIKI WYSZUKIWANIA	101
C.1.	Wyniki przeszukiwania – etap I	101
C.2.	Wyniki przeszukiwania – etap II	102
ANEKS D.	LISTA BADAŃ WYKLUCZONYCH	104
D.1.	Badania wykluczone - etap I	104
D.2.	Badania wykluczone - etap II	106
ANEKS E.	CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA VAN DE WITTE	
2018	111
ANEKS F.	SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH OPRACOWAŃ	
WTÓRNYCH	117
ANEKS G.	FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH	118
G.1.	Badania kliniczne RCT (narzędzie Cochrane)	118
G.2.	Opracowania wtórne (formularz AMSTAR2).....	123
G.2.1.	Przykładowa ocena AMSTAR2	126

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARI	Ostra infekcja układu oddechowego (<i>Acute Respiratory Infection</i>)
Bd	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
ESRD	Schyłkowa niewydolność nerek (<i>End Stage Renal Disease</i>)
GMFI	Średnia geometryczna wzrostu miana (<i>Geometric Mean Fold Increase</i>)
GMR	Iloraz średnich geometrycznych miana przeciwciał (<i>Geometric Mean Titre Ratio</i>)
GMT	Średnia geometryczna miana przeciwciał (<i>Geometric Mean Titre</i>)
HI	Hamujące hemaglutynacje (<i>Hemagglutination Inhibition</i>)
HR	Ryzyko względne (<i>Hazard Ratio</i>)
ILI	Infekcje grypopodobne (<i>Influenza-Like Illness</i>)
IRR	Iloraz współczynników zapadalności (<i>Incidence Rate Ratio</i>)
LCI	Grypa potwierdzona laboratoryjnie (<i>Laboratory-Confirmed Influenza</i>)
MACE	Główne zdarzenia sercowo-naczyniowe (<i>Major Adverse Cardiac Events</i>)
Nd	Nie dotyczy
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
NNV	Liczba osób, która musi być zaszczepiona by uniknąć jednego zachorowania (<i>Number Needed to Vaccinate</i>)
NS	Nie istotne statystycznie
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
QIV	Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (<i>Quadrivalent Influenza Vaccine</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RI	Choroby układu oddechowego (<i>Respiratory Infection</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)

- TIV** Trójwalentna szczepionka przeciw grypie
(*Trivalent Influenza Vaccine*)
- UE** Unia Europejska
- VE** Skuteczność szczepionki / Efektywność rzeczywista szczepionki
(*Vaccine Efficacy / Vaccine Effectiveness*)
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej z elementami problemu decyzyjnego jest ocena aktywności, skuteczności klinicznej, efektywności rzeczywistej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego *Influvac Tetra*®, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV - *quadrivalent influenza vaccine*) w populacji osób dorosłych w wieku od 18 do 64 r.ż. ze szczególnym uwzględnieniem wybranych grup wysokiego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań pogrypowych.

■ Znaczenie problemu zdrowotnego

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną wywołaną przez infekcję układu oddechowego wirusem grypy. Zakażenia te występują powszechnie w Polsce przez cały sezon epidemiczny, zaś szczyt zachorowań przypada na okres od stycznia do marca. Choroba przeważnie rozwija się szybko a ustąpienie typowej infekcji zwykle trwa około tygodnia dając typowy zestaw objawów, do których należy silny ból głowy i gorączka, w niektórych przypadkach jej przebieg jest jednak ciężki i/lub z powikłaniami. Wielonarządowe powikłania pogrypowe mogą wywoływać poważne konsekwencje, w tym prowadzić do stałego inwalidztwa lub zgonu. Co istotne, powikłania pogrypowe mogą wystąpić u każdego pacjenta. Ryzyko ich pojawienia, podobnie jak ryzyko cięższego przejścia infekcji, wzrasta jednak w populacjach szczególnie obciążonych – kobiety w ciąży (zwłaszcza II i III trymestr) i podczas porodu, dzieci poniżej 59 miesięcy, osoby w podeszłym wieku, osoby z przewlekłymi schorzeniami (takimi jak przewlekłe choroby serca, płuc, nerek, metabolizmu, ze schorzeniami neurologicznymi, wątroby lub hematologicznymi) oraz osoby w stanach immunosupresji (takich jak HIV/AIDS, otrzymujące chemioterapię lub sterydy, po przeszczepach).

Duża liczba nawet łagodnych i umiarkowanych przypadków infekcji grypowych wiąże się ze zwolnieniami lekarskimi sięgającymi łącznie wielu dni roboczych, co powoduje spadek produktywności osób czynnych zawodowo. Zjawisko to może mieć istotne znaczenie społeczno-ekonomiczne. Co więcej, z powodu dużej zmienności krążących szczepów grypy w poszczególnych sezonach, nasilenie problemu zmienia się z roku na rok. Jak pokazują doświadczenia ostatnich lat, duże epidemie powodują także przeciążenie służb medycznych i dużą liczbę przyjęć do szpitali; a wraz z niedoborami personelu spowodowanymi zachorowaniami na grypę powoduje to znaczne utrudnienia w pracy służby zdrowia.

Szczepienia uznawane są za najskuteczniejszą metodę profilaktyki zakażeń wirusem grypy. Obecnie dostępne środki przeciwwirusowe mają natomiast ograniczone zastosowanie w zapobieganiu grypie lub jej leczeniu. Wymagają one podania w ściśle określonym terminie po wystąpieniu pierwszych objawów klinicznych lub po potwierdzonym kontakcie z wirusem. Ponadto, wirusy grypy rozwijają oporności na te środki; prowadzi to do ograniczania ich stosowania w celu zachowania ich skuteczności na wypadek pandemii.

Pomimo uznanych zalet szczepienia przeciw grypie sezonowej poziom jego rzeczywistego stosowania jest niski (około 4% populacji ogólnej w Polsce). W kraju, refundacji podlegają wyłącznie szczepienia w populacji osób starszych – powyżej 65 roku życia.

Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w dwóch etapach – w pierwszym, poszukiwano badań pierwotnych pozwalających ocenić aktywność, skuteczność kliniczną, efektywność rzeczywistą oraz bezpieczeństwo przedmiotowej szczepionki względem dowolnej innej szczepionki inaktywowanej lub braku szczepień. Ze względu na ograniczony materiał dowodowy (dostępne tylko dane dot. aktywności szczepionki), zdecydowano się przeprowadzić II etap przeglądu, w którym ocenie poddano skuteczność kliniczną, efektywność rzeczywistą oraz bezpieczeństwo szczepień sezonowych względem braku postępowania profilaktycznego, przy czym poszukiwano istotnych klinicznie punktów końcowych. W II etapie analizy wykorzystano metodykę przeglądu parasolowego (*umbrella review*).

W celu identyfikacji dowodów naukowych – niezależnie od etapu prac, w ramach analizy klinicznej przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce (AOTMiT, 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA.

Charakterystyka dowodów naukowych

Etap I

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 270 unikatowych pozycji, z czego, w wyniku wieloetapowej selekcji, kryteria włączenia do analizy spełniło wyłącznie 1 badanie z randomizacją fazy III pozwalające na porównanie aktywności przedmiotowej szczepionki *Influvac Tetra*® i jej bezpieczeństwa względem innej obecnej na rynku szczepionki (*Influvac*®, szczepionka trójwalentna, TIV - *trivalent influenza vaccine*) w populacji osób pomiędzy 18 a 60 r.ż.. Badanie cechowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego.

Istotność różnic między szczepionkami w odniesieniu do immunogenności oceniano na podstawie hipotezy niemniejszej skuteczności QIV w porównaniu do TIV (*non-inferiority*) dla szczepów obecnych w obu szczepionkach oraz hipotezy wyższości QIV w porównaniu do TIV nie zawierającej danej linii wirusa (*superiority*) – dla różniących szczepów B.

Etap II

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 1962 pozycje, z czego, w wyniku wieloetapowej selekcji, kryteria włączenia do analizy spełniło 14 przeglądów systematycznych, które pozwalają na odpowiedzieć na pytanie kliniczne zdefiniowane w PICO. Uwzględniono: 2 opracowania w populacji ogólnej, 6 przeglądów systematycznych w populacji kobiet w ciąży, 3 w populacji pacjentów z cukrzycą, 3 wśród chorych z niewydolnością serca/chorobami sercowo-naczyniowymi oraz jedno badanie w populacji pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Przeglądy systematyczne cechowały się zróżnicowaną jakością wykonania w ocenie za pomocą skali AMSTAR2 – od wysokiej (2 prace), przez niską (4 prace) do krytycznie niskiej (8 prac). Ograniczenia dotyczyły przede wszystkim braku protokołu przeglądu, czy też braku listy badań wykluczonych. We włączonych opracowaniach uwzględniano zarówno badania eksperymentalne, jak i obserwacyjne; w większości zastosowano równocześnie ilościową i jakościową analizę danych. Autorzy prac każdorazowo omawiali ograniczenia włączanych badań oraz swojego wniosku.

W przeglądach systematycznych ocenie poddano szczepienie przeciwko grypie względem braku profilaktyki - w większości przypadków autorzy nie definiowali jednak szczegółowo typu interwencji (rodzaj szczepionki, sposób podania itp.) i szczepienia przeciw grypie traktowali całościowo. Niemniej tam gdzie było to możliwe w niniejszym opracowaniu prezentowano wyłącznie wyniki dla szczepionek inaktywowanych. Zidentyfikowanym ograniczeniem niewątpliwie jest fakt, iż we włączonych systematycznych opracowaniach wtórnych niewielka liczba pacjentów zaszczepiona była szczepionką czterowalentną – jednak mając na uwadze to, że preparaty QIV zapewniają szerszą ochronę względem szczepów B wirusa grypy a zwiększona aktywność szczepionki *Influvac Tetra*® została potwierdzona w badaniu randomizowanym względem szczepionki trójwalentnej (patrz wyniki Etap II), należy spodziewać się, że w rzeczywistej praktyce klinicznej efektywność szczepionki *Influvac Tetra*® może być nawet wyższa niż tutaj oszacowano.

■ Wyniki analizy skuteczności

Etap I

W porównaniu aktywności przedmiotowej szczepionki QIV z TIV (stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał) wykazano odpowiednio:

- szczepy nieróżniące obecne w obu preparatach: nie mniejsza immunogenność *Influvac Tetra*® (*non-inferiority*);
- szczepy B różniące (nieobecne w TIV): potwierdzono wyższość *Influvac Tetra*® nad szczepionką TIV.

Dla wszystkich czterech analizowanych szczepów wirusa grypy, odsetek osób, u których stwierdzono seroprotekcję po szczepionce QIV mieścił się w zakresie od 91% do 98%, serokonwersja lub istotny wzrost miana mieściły się w zakresie od 51% do 70%, a średnie geometryczne wzrostu miana zwiększyły się 6,3 - 11,4-krotnie w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

Etap II

Zgromadzone dowody naukowe wskazują, że szczepionki przeciw grypie zapobiegają chorobie potwierdzonej laboratoryjnie u 50-60% zdrowych osób dorosłych (w tym kobiet w ciąży) w wieku produkcyjnym. Pomimo zazwyczaj łagodnego przebiegu choroby ograniczenie liczby przyjęć do szpitali i liczby zgonów jest również bardzo znaczne. Szczepienie przeciw grypie pozwala na ograniczenie prawdopodobieństwa hospitalizacji u osób w wieku produkcyjnym o 50% (populacja ogólna) do nawet 70% (populacja pacjentów z cukrzycą <64 r.ż.). Ograniczenie liczby zgonów obserwowane jest natomiast w populacjach szczególnie narażonych (pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie czy ESRD – średnia wieku pacjentów w badaniach od 40 do 70 lat).

U osób zdrowych w wieku aktywności zawodowej w populacji zaszczepionej względem pacjentów niezaszczepionych niewielkiej redukcji może ulec także czas trwania choroby i zwolnienia lekarskiego, czy odsetek pacjentów u których konieczne było przepisanie antybiotyków lub leków ogółem – jednak różnice są na ogół minimalne. Należy się przy tym spodziewać, że różnice te obserwowane będą przede wszystkim w przypadku sezonów, w których zaproponowany skład szczepionki przez WHO będzie odpowiadał faktycznie krążącym szczepom.

Zaszczepienie kobiety w trakcie ciąży zapobiega także chorobie potwierdzonej laboratoryjnie u 30-49% ich noworodków, w tej grupie (noworodki zaszczepionych matek) znacznie spada także potrzeba kontaktów ze służbą zdrowia - zarówno w odniesieniu do porad ambulatoryjnych, jak i hospitalizacji.

Autorzy odnalezionych opracowań dla subpopulacji z chorobami sercowo-naczyniowymi oraz schyłkową niewydolnością nerek jednoznacznie wskazują, że trudno się jednoznacznie ocenić korzyści szczepień na grypę w tych grupach – szczególnie wśród osób młodszych (<65 r.ż.). Jednak ze względu na potencjalną korzyść szczepienia przeciwko grypie oraz biorąc pod uwagę wysoki wskaźnik zagrożenia zdrowia u tych pacjentów, nawet niska skuteczność szczepionki jest podstawą do zalecenia corocznych szczepień przeciw grypie.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Etap I

W porównaniu bezpieczeństwa *Influvac Tetra*® względem *Influvac*® częstość występowania wcześniej wytypowanych zdarzeń niepożądanych o charakterze lokalnym lub systemowym była niska i porównywalna pomiędzy grupami. Najczęściej, w 7 dniowym okresie obserwacji, raportowano ból w miejscu podania (24,9% vs 18,5%) oraz ból głowy (12,4% vs 13,1%). Większość zdarzeń charakteryzowała się łagodnym bądź umiarkowanym nasileniem.

Odsetek pacjentów doświadczających działań niepożądanych związanych ze szczepieniem był także bardzo niski w obu grupach (<1% - czas obserwacji do 22 dnia od szczepienia). Obserwacja pacjentów w grupie QIV jak i TIV potwierdziła korzystny długoterminowy profil bezpieczeństwa obu szczepionek, przy niskim odsetku występowania zarówno SAE, jak i nowych chorób przewlekłych (czas obserwacji: 183 dni).

Etap II

Nie odnaleziono niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa szczepień przeciw grypie. Po zaszczepieniu wzrasta ryzyko tkliwości i zaczerwienienia w miejscu wkłucia, zmęczenia czy gorączki i złego samopoczucia – jednak stany te mają charakter przemijający i łagodny. Nie stwierdzono, aby szczepienia prowadziły do wystąpienia SAE wśród szczepionych, w tym aktywacji chorób autoimmunologicznych. Szczepienie bezpieczne jest także w każdym z trymestrów ciąży. Mimo wcześniejszych doniesień nie potwierdzono natomiast ochronnego działania szczepień na grypę wśród kobiet w ciąży w odniesieniu do redukcji występowania niekorzystnych efektów zdrowotnych u ich noworodków.

■ Wnioski końcowe

Aktywność szczepionki *Influvac Tetra*® została potwierdzona w badaniu randomizowanym o wysokiej wiarygodności. U osób dorosłych, inaktywowana QIV jest co najmniej tak samo immunogenna jak TIV, z nie gorszą skutecznością przeciwko trzem wspólnym szczepom włączonym do TIV i lepszą immunogennością w stosunku do linii B wirusa innych niż te zawarte w TIV. Wyniki te nie mogą być jednak w sposób bezpośredni przełożone na twardą skuteczność kliniczną czy efektywność rzeczywistą.

Parasolowy przegląd systematyczny opracowań wtórnych potwierdził jednak, że szczepienia są skutecznym, efektywnym i bezpiecznym sposobem ograniczania występowania grypy sezonowej w populacji pacjentów w wieku od 18 do 64 r.ż.. Szacowana skuteczność i efektywność szczepionek różni się w zależności od tego, w jakim stopniu szczepionka odpowiada krążącemu szczepowi wirusa, a także w zależności od grupy wiekowej czy kategorii klinicznej zaszczepionej osoby jednak taka forma profilaktyki niewątpliwie pozwala uniknąć znacznej liczby laboratoryjnie potwierdzonych zachorowań i hospitalizacji w społeczeństwie, co może mieć szczególne znaczenie w dobie pandemii SARS-CoV-2.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy klinicznej z elementami problemu decyzyjnego jest ocena skuteczności klinicznej, efektywności rzeczywistej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego *Influvac Tetra*®, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV - *quadrivalent influenza vaccine*) w populacji osób dorosłych w wieku 18 do 64 r.ż. ze szczególnym uwzględnieniem wybranych grup wysokiego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań pogrypowych.

2. Opis problemu zdrowotnego

2.1. Opis jednostki chorobowej

2.1.1. Definicja

Grypa to ostra choroba zakaźna wywołana przez wirusy grypy, które atakują układ oddechowy. Wyróżniamy dwa rodzaje tej choroby:

- grypę sezonową występującą co roku w okresie epidemicznym (w Polsce okres ten obejmuje miesiące od października do kwietnia),
- grypę pandemiczną, która pojawia się jako światowa epidemia co dekadę/kilka dekad i jest wywołana przez nowe warianty lub podtypy wirusa [1].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 grypa przypisana jest do trzech kodów:

- J09 – grypa spowodowana zidentyfikowanym wirusem grypy odzwierzęcej lub pandemicznym,
- J10 – grypa wywołana przez inny zidentyfikowany wirus grypy,
- J11 – grypa, wirus niezidentyfikowany [2, 3].

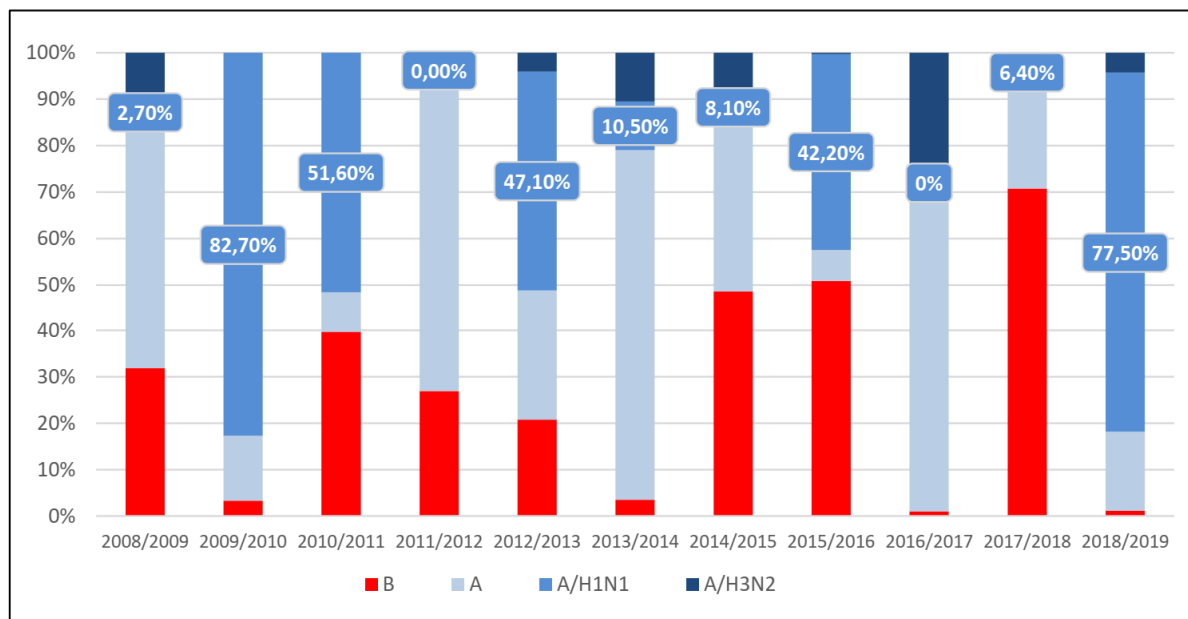
2.1.2. Etiologia i patogenez

Grypa u ludzi jest wywoływana przez trzy typy wirusa RNA należące do rodziny ortomyksowirusów (typy A, B i C). Typ A wirusa można poddać dalszej klasyfikacji na podtypy w zależności od swoistości antygenowej białek powierzchniowych wirusa: hemaglutyniny (podtyp H) oraz neuraminidazy (podtyp N) [1, 4].

Wirusy grypy można również klasyfikować według gatunków zwierząt, z których są izolowane (np. grypa „ptasia”, grypa „świńska”). Należy jednak zwrócić uwagę, że wśród wirusów zagrażających człowiekowi, tylko wirusy grypy typu A mogą zakażać także inne zwierzęta. Dla typów B i C jedynym rezerwuarem jest organizm ludzki [4, 5].

Grypa sezonowa, także w Polsce, jest wywoływana najczęściej wirusami A/H1N1 i A/H3N2 [6]. Rzadziej wywołują ją wirusy typu B, choć wszystko uzależnione jest od aktywności krążących szczepów wirusa grypy w poszczególnych sezonach (Wykres 1).

Wykres 1.
Procentowy udział potwierdzonych laboratoryjnie szczepów wirusa grypy w ostatnich 10-ciu sezonach epidemicznych w Polsce [6]



Wirusy grypy A odznaczają się dużą i trudną do przewidzenia zmiennością antygenową, która może być wynikiem dwóch procesów:

- punktowe spontaniczne mutacje materiału genetycznego (przesunięcie antygenowe - *antigenic drift*),
- reasortacje materiału genetycznego u jednego osobnika zakażonego kilkoma rodzajami wirusa i w ten sposób tworzenie całkiem nowego zestawu genów (skok antygenowy – *antigenic shift*) [1].

Duża zmienność wirusów grypy powoduje dynamiczne narastanie oporności na leki i konieczność corocznego tworzenia zaktualizowanego składu szczepionki przeciw grypie [7].

Zakażenie wirusem grypy następuje najczęściej przez bezpośredni kontakt z zakażonym człowiekiem lub zwierzęciem, a także drogą kropelkową/powietrzną, rzadziej pośrednio przez kontakt ze skażonymi powierzchniami. Co istotne, osoba zakażona może stanowić zagrożenie dla innych osób zanim jeszcze pojawią się u niej objawy choroby. Szacuje się, że jeden chory zaraża średnio 4 osoby z bliskiego otoczenia [5, 8].

2.2. Rozpoznanie i przebieg

Ze względu na szereg niecharakterystycznych objawów rozpoznanie zakażenia wirusem grypy następuje poprzez potwierdzony dodatni wynik w badaniu wirusologicznego. Na podstawie obrazu klinicznego można rozpoznać jedynie tzw. chorobę grypopodobną (ILI), gdyż wiele drobnoustrojów wywołuje zbliżone objawy [8].

Grypa pojawia się gwałtownie wraz z towarzyszącymi jej objawami ze strony układu oddechowego (kaszel, katar, ból gardła) oraz objawami ogólnoustrojowymi (gorączka powyżej 38°C, złe samopoczucie, dreszcze, ból i sztywność mięśni, bóle głowy, ból klatki piersiowej, brak apetytu, wymioty, nudności) [8].

W zależności od wieku i stanu pacjenta przebieg choroby może być różny. U niektórych pacjentów przebiega ona w sposób stosunkowo łagodny bez powikłań, u innych przebieg może być ciężki. Opisano także sytuacje, gdy u pacjentów, którzy wcześniej zgłosili się do lekarza z powodu niepowikłanej grypy, nagle pojawiają się objawy alarmowe (objawy niewydolności krążeniowo-oddechowej, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego czy objawy ciężkiego odwodnienia i gorączki), które w większości przypadków są wskazaniem do natychmiastowej hospitalizacji. Takim przebiegiem charakteryzuje się choroba postępująca (nasilająca się) [8].

Choroba, bez powikłań, trwa około 7 dni (średnio 3-5 dni). Kaszel i złe samopoczucie mogą natomiast utrzymywać się przez ponad 2 tygodnie [8].

Ryzyko zakażenia wirusem grypy dotyczy wszystkich grup wiekowych, przy czym są grupy bardziej zagrożone niż inne:

- Do osób z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby lub powikłań po zakażeniu należą: kobiety w ciąży (zwłaszcza II i III trymestr) i podczas porodu, dzieci poniżej 59 miesięcy, osoby w podeszłym wieku, osoby z przewlekłymi schorzeniami (takimi jak przewlekłe choroby serca, płuc, nerek, metabolizmu, ze schorzeniami neurologicznymi, wątroby lub hematologicznymi) oraz osoby w stanach immunosupresji (takich jak HIV/AIDS, otrzymujące chemioterapię lub sterydy, po przeszczepach);
- Pracownicy służby zdrowia są narażeni na wysokie ryzyko zakażenia wirusem grypy ze względu na zwiększoną ekspozycję na pacjentów. Grupa ta zwiększa także ryzyko dalszego rozprzestrzeniania się wirusa szczególnie poprzez kontakt z osobami wrażliwymi (patrz wyżej) [1, 9]

Powodem ciężkiego przebiegu grypy jest często zaostrzenie już istniejących chorób przewlekłych lub wystąpienie nowej choroby. Najczęstsze ciężkie powikłania grypowe wymagające hospitalizacji obejmują:

- objawy ze strony układu oddechowego (zapalenie płuc – pierwotne grypowe lub wtórne bakteryjne),
- objawy ze strony układu nerwowego (drgawki, zaburzenia świadomości, encefalopatia, zapalenie mózgu, ogniskowe ubytki neurologiczne, zespół Guillaina-Barrégo czy ostre poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego),
- zaostrzenie przewlekłej choroby podstawowej,
- wtórne powikłania (w tym zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność nerek lub niewydolność wielonarządowa, sepsa, rozpad mięśni szkieletowych) [8].

Wielonarządowe powikłania pogrypowe mogą wywoływać poważne konsekwencje, w tym prowadzić do stałego inwalidztwa. Najcięższą możliwą konsekwencją powikłania pogrypowego jest zgon pacjenta [8].

Należy zwrócić uwagę, iż powikłania pogrypowe mogą wystąpić u każdego pacjenta. Ryzyko ich pojawienia, podobnie jak ryzyko cięższego przejścia infekcji, wzrasta jednak w populacjach szczególnie obciążonych [1].

2.3. Profilaktyka

Postępowanie profilaktyczne zapobiegające zakażeniu wirusem grypy obejmuje:

- metody swoiste, do których zalicza się:
 - szczepienia ochronne,
 - profilaktykę farmakologiczną: oseltamiwir, zanamiwir
- metody nieswoiste:
 - zgłaszanie przypadków grypy do Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej,
 - izolację chorych,
 - środki ochrony osobistej (np. higiena rąk, noszenie maseczek na twarz w sytuacji bliskiego kontaktu z chorym oraz przez chorego) [1].

2.3.1. Szczepienia ochronne

Szczepienia uznawane są za najskuteczniejszą metodę profilaktyki zakażeń wirusem grypy.

Szczepionki przeciwgrypowe dostępne na rynku składają się z inaktywowanych (typu *split* lub *sub-unit*) bądź żywych atenuowanych (osłabionych) antygenów różnych szczepów wirusa grypy. Występują w postaci zawiesiny do wstrzykiwań lub podania donosowego. Na rynku dostępne są szczepionki trójskładnikowe oraz czteroskładnikowe (3- i 4-walentne; TIV – *trivalent influenza vaccine* i QIV - *quadrivalent influenza vaccine*). Preparaty trójskładnikowe zawierają dwie linie wirusa typu A oraz jedną typu B. Formuła czteroskładnikowa poszerzona jest o antygeny kolejnego szczepu wirusa B. Każdego roku skład szczepionek jest uaktualniany zgodnie z zaleceniami WHO w zależności od rejonu geograficznego [8].

W nadchodzącym sezonie grypowym 2020/2021 WHO zaleciła, by 4-walentna szczepionka przeciw grypie zawierała antygeny szczepów spokrewnionych ze szczepami:

- A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1) pdm09
- A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)
- B/Washington/02/2019 (linia Victoria)
- B/Phuket/3073/2013 (linia Yamagata) [10].

Natomiast szczepionka 3-walentna zawierająca w swoim składzie jedną linię wirusa grypy typu B powinna zawierać antygeny szczepu spokrewnionego ze szczepem B/Washington/02/2019 (linia Victoria) [10].

Ekspertki WHO podkreślają, że u zdrowych osób dorosłych szczepionka przeciw grypie zapewnia ochronę, nawet jeśli krążące wirusy w danym sezonie nie pasują dokładnie do wirusów szczepionkowych [9].

Ze względu na zakres ochrony **obecnie w populacji dorosłych zaleca się stosowanie przede wszystkim szczepionek QIV** – zobacz Rozdz. 2.4. Należy przypuszczać, iż w warunkach rzeczywistych, biorąc pod uwagę chorobowość i umieralność z powodu grypy wywołanej wirusami grypy B, spodziewana skuteczność QIV powinna być o 10-20% wyższa niż TIV, co jest spowodowane uwzględnieniem w ich składzie dodatkowej linii wirusa grypy B. Minimalizuje to możliwe niedopasowanie między szczepami zawartymi w szczepionce, a tymi wywołującymi chorobę w populacji, szczepionka QIV zmniejsza nieprzewidywalność krążenia szczepów typu B i przyczynia się do kontroli zakażeń wywołanych tym typem wirusa grypy. Modele epidemiologiczne wskazują, że dzięki zastosowaniu QIV w miejsce TIV w ciągu dekady na terenie Unie Europejskiej można byłoby uniknąć dodatkowo do 1,6 miliona zachorowań na gripę, 37 300 hospitalizacji oraz 14 800 zgonów. [11].

2.3.2. Profilaktyka farmakologiczna

W ramach swoistych metod zapobiegania zakażeniu wirusem grypy można stosować profilaktykę farmakologiczną w postaci preparatów zawierających oseltamiwir czy zanamiwir (inhibitory neuraminidazy). Wskazaniem do stosowania tych leków w profilaktyce jest ekspozycja na wirusa grypy u osób w wieku po 1 roku życia po kontakcie z przypadkiem klinicznie rozpoznanej grypy. W wyjątkowych sytuacjach (np. gdy szczepy krążące nie odpowiadają szczepom wirusa zawartym w szczepionce lub w przypadku pandemii) dopuszcza się stosowanie powyższych leków jako profilaktykę sezonową wśród dorosłych i dzieci od 1 r.ż. przez okres nie dłuższy niż 6 tyg. Należy zaznaczyć, że preparaty z oseltamiwirem i zanamiwirem nie zastępują szczepienia przeciwko grypie [1, 12–15].

2.4. Leczenie

W przypadku wystąpienia objawów infekcji wirusem grypy u pacjentów, którzy nie należą do grupy wysokiego ryzyka, standardowo rozpoczyna się leczenie objawowe. Pacjentom zaleca się również, aby pozostali w domu, aby zminimalizować ryzyko zarażenia innych w społeczności. Leczenie koncentruje się na łagodzeniu objawów grypy, takich jak gorączka, ból głowy. Pacjenci powinni monitorować stan swojego zdrowia i w razie potrzeby zwrócić się o dodatkową pomoc medyczną [1].

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju ciężkiej lub powikłanej choroby (patrz Rozdz. 2.2) leczenie objawowe należy możliwie wcześnie uzupełnić lekami przeciwwirusowymi takimi jak inhibitory neuraminidazy (oseltamiwir, zanamiwir) [1].

W niektórych przypadkach (ciężki przebieg, choroba postępująca lub w wyniku powikłań) konieczne może być rozpoczęcie leczenia szpitalnego, w tym na oddziałach intensywnej terapii, gdzie dostępna jest tlenoterapia i wentylacja mechaniczna. U pacjentów hospitalizowanych m.in. z ciężką postacią zapalenia płuc oprócz leków przeciwwirusowych stosuje się także antybiotykoterapię [1].

2.5. Rokowanie

U większości osób zdrowych grypa jest zazwyczaj chorobą samoograniczającą się, przebiegającą w sposób niepowikłany, jednak nawet u dotychczas zdrowych osób przebieg grypy może być ciężki, może dochodzić do rozwoju powikłań narządowych lub nadkażeń bakteryjnych, niewydolności układu krążenia i do nagłej śmierci [16].

Autorzy licznych badań wskazują, że powszechne wśród dorosłych choroby przewlekłe, takie jak niewydolność serca, choroba wieńcowa, przebyty epizod mózgowo-naczyniowy, astma, POChP czy cukrzyca, zwiększają ryzyko zachorowania na grypę o ciężkim przebiegu, hospitalizacji z powodu zakażenia czy zgonu niezależnie od wieku chorego (Tabela 1, Tabela 2) [17].

Tabela 1.
Wskaźniki zapadalności oraz współczynnik IRR dla hospitalizacji spowodowanych ostrą infekcją układu oddechowego o ciężkim przebiegu związanych z LCI z podziałem na wiek oraz choroby współistniejące w sezonach 2012–2015

Choroba przewlekła	18–39 lat		40–64 lata	
	Wskaźnik zapadalności [95%CI] ^a	IRR [95%CI] ^b	Wskaźnik zapadalności [95%CI] ^a	IRR [95%CI] ^b
Zastoinowa niewydolność serca	18,3 [4,68; 32,0]	13,4 [6,31; 28,6]	16,0 [12,2; 19,7]	7,54 [5,76; 9,87]
Choroba wieńcowa	12,3 [5,25; 19,6]	10,7 [5,81; 19,6]	6,91 [5,64; 8,18]	4,14 [3,30; 5,19]
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	6,48 [-6,28; -19,2]	4,76 [0,667; 33,9]	4,95 [0,588; 9,31]	2,05 [0,846; 4,96]
COPD	n/a	n/a	15,7 [12,7; 18,7]	8,78 [6,93; 11,1]
Astma	4,02 [3,11; 4,91]	4,07 [3,10; 5,34]	7,06 [5,97; 8,15]	5,02 [4,06; 6,21]
Cukrzyca	3,28 [1,76; 4,80]	2,30 [1,42; 3,73]	4,79 [3,89; 5,70]	2,17 [1,71; 2,76]
Schyłkowa niewydolność nerek	25,2 [-3,32; -53,7]	13,4 [4,28; 41,9]	31,4 [16,8; 45,9]	9,02 [5,57; 14,6]

a) Liczba zdarzeń / 100 000 pacjentów tygodni;

b) Porównanie dla osób z chorobą współistniejącą oraz bez chorób współistniejących

Tabela 2.

Skierowania na oddział intensywnej terapii z podziałem na wiek oraz choroby współistniejące wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej infekcji układu oddechowego o ciężkim przebiegu związanych z LCI w sezonach 2012–2015

Choroba przewlekła	18–39 lat		40–64 lata	
	Wskaźnik zapadalności [95%CI] ^a	IRR [95%CI] ^b	Wskaźnik zapadalności [95%CI] ^a	IRR [95%CI] ^b
Zastoinowa niewydolność serca	13,7 [-6,02; 33,3]	70,4 [15,3; 324]	0,62 [-0,248; 1,49]	5,73 [1,26; 26,2]
Choroba wieńcowa	3,06 [-1,31; 7,44]	33,9 [7,57; 152]	0,405 [0,0764; 0,733]	5,73 [2,08; 15,8]
Astma	0,323 [0,0642; 0,0581]	5,42 [1,95; 15,1]	0,132 [-0,0174; 0,282]	1,4 [0,400; 4,89]
Cukrzyca	0,204 [-0,197; 0,605]	1,96 [0,256; 15,0]	0,282 [0,0553; 0,508]	3,97 [1,36; 11,6]

c) Liczba zdarzeń / 100 000 pacjentów tygodni;

d) Porównanie dla osób z chorobą współistniejącą oraz bez chorób współistniejących

Podobnie, wskazuje się, że kobiety w ciąży, w porównaniu z kobietami niebędącymi w ciąży, są obciążone większym ryzykiem hospitalizacji z powodu grypy potwierdzonej laboratoryjnie. Zwiększone ryzyko hospitalizacji dotyczy przy tym każdego trymestru ciąży (Tabela 3). Co więcej, zachorowanie kobiety w ciąży na grypę może wiązać się także ze zwiększonym ryzykiem niepomyślnego przebiegu ciąży (przedwczesny poród) i niekorzystnych następstw dla noworodka (niska ocena w skali Apgar, niska masa urodzeniowa), szczególnie jeśli poród nastąpi u kobiety aktualnie zarażonej lub kobieta przeszła w czasie ciąży ciężką postać zakażenia wymagającą hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (Tabela 4) [18, 19].

Tabela 3.

Hospitalizacje pacjentek z ostrą infekcją układu oddechowego związane z LCI u kobiet w ciąży w porównaniu z kobietami niebędącymi w ciąży w wieku rozrodczym z podziałem na trymestr ciąży oraz typ/podtyp wirusa grypy w latach 2012–2015 [18]

Podgrupa	Liczba hospitalizacji IC	Osoby tygodnie zagrożone	Skorygowany współczynnik / 100 000 osobotygodni [95%CI]	aRR [95%CI]	
Kobiety nie będące w ciąży	214	12 991 965	1,7 [1,4; 1,9]	1,0	
Ogółem	46	759 217	5,6 [4,0; 7,3]	3,4 [2,5; 4,7]	
Kobiety ciężarne	I trymestr	7	155 651	4,2 [1,1; 7,3]	2,5 [1,2; 5,4]
	II trymestr	19	272 456	6,5 [3,5; 9,4]	3,9 [2,4; 6,3]
	III trymestr	19	224 448	7,9 [4,3; 11,5]	4,8 [3,0; 7,7]
	Po porodzie	1	106 662	0,9 [-0,8; 2,5]	0,5 [0,1; 3,7]

Tabela 4.

Ryzyko niekorzystnych następstw dla noworodków kobiet chorych na grypę [19]

Punkt końcowy	N	Poród przedwczesny aRR [95%CI]	Niska masa urodzeniowa aRR [95%CI]	Niska ocena w skali Apgar aRR [95%CI]
Grypa u matki	490	1,7 [1,3; 2,2]	1,8 [1,2; 2,6]	4,0 [2,1; 7,6]
Grupy w zależności od nasilenia grypy				
Bez hospitalizacji	70	1,2 [0,6; 2,4]	0,8 [0,3; 2,6]	2,5 [0,6; 11,1]

Punkt końcowy	N	Poród przedwczesny aRR [95%CI]	Niska masa urodzeniowa aRR [95%CI]	Niska ocena w skali Apgar aRR [95%CI]
Hospitalizacja (bez skierowania na oddział intensywnej terapii)	338	1,1 [0,7; 1,5]	1,0 [0,6; 1,6]	1,6 [0,7; 4,0]
Hospitalizacja (skierowanie na oddział intensywnej terapii)	64	3,9 [2,7; 5,6]	4,6 [2,9; 7,5]	8,7 [3,6; 21,2]
Grupy w zależności od czasu porodu				
Poród w czasie trwania grypy	110	3,6 [2,6; 5,0]	4,8 [3,2; 7,1]	–
Poród po zakończeniu grypy	259	1,0 [0,7; 1,6]	0,9 [0,5; 1,6]	2,6 [1,1; 6,0]
Poród po zakończeniu grypy (infekcja w I trymestrze)	17	3,0 [1,3; 6,9]	2,5 [0,7; 9,3]	5,0 [0,7; 35,4]
Poród po zakończeniu grypy (infekcja w II trymestrze)	98	1,1 [0,6; 2,1]	0,7 [0,3; 2,0]	2,7 [0,8; 9,1]
Poród po zakończeniu grypy (infekcja w III trymestrze)	142	0,7 [0,4; 1,4]	0,8 [0,4; 1,8]	2,4 [0,8; 7,1]

2.6. Wskaźniki epidemiologiczne

Według danych WHO na świecie co roku zakażeniu wirusem grypy ulega około miliarda ludzi, rejestruje się 3-5 mln ciężkich przypadków grypy i 290 000-650 000 zgonów z powodu powikłań pogrypowych. W krajach rozwiniętych większość zgonów związanych z grypą występuje w populacji osób powyżej 65 r.ż. [8, 20].

Dane epidemiologiczne dotyczące występowania grypy w Polsce gromadzi Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH). Meldunki dotyczące liczby zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę oraz zgonów z jej powodu są zbierane przez powiatowe stacje sanitarno-epidemiologiczne ze wszystkich jednostek ochrony zdrowia, do których zgłosili się chorzy oraz ze zgłoszeń zgonów nadsyłanych do powiatowych i/lub wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych przez lekarzy. W zagregowanych meldunkach, zgodnie z definicją grypy (Tabela 5) przyjętą na potrzeby nadzoru nad chorobami zakaźnymi w krajach Unii Europejskiej (Dz.U. L 262 z 27.9.2012), wykazuje się grypę (rozpoznaną klinicznie i/lub laboratoryjnie) oraz wszystkie rozpoznane klinicznie zachorowania grypopodobne i ostre zakażenia dróg oddechowych spełniające kryteria definicji [21, 22].

Ponadto od sezonu epidemicznego 2004/2005 funkcjonuje w Polsce nadzór nad grypą Sentinel, który jest wybiórczym systemem zintegrowanego nadzoru epidemiologicznego i wirusologicznego nad grypą. Uczestniczą w nim wybrani lekarze pierwszego kontaktu, stacje sanitarno-epidemiologiczne oraz Krajowy Ośrodek ds. Grypy NIZP-PZH, pełniący rolę koordynatora. W ramach nadzoru od niektórych pacjentów podejrzanych o zakażenie wirusem grypy lub innymi wirusami oddechowymi pobierane są próbki i badane w kierunku zakażeń wirusami: grypy typu A, grypy typu B, RSV (*Respiratory Syncytial Virus*), parainfluenzy typu 1, parainfluenzy typu 2, parainfluenzy typu 3 oraz

adenowirusów; przy czym badania w kierunku zakażeń wirusami oddechowymi innymi niż wirus grypy, nie są wykonywane każdorazowo [21].

Tabela 5.
Definicja przypadku grypy stosowana na potrzeby nadzoru epidemiologicznego (NIZP-PZH 2020) [21, 22]

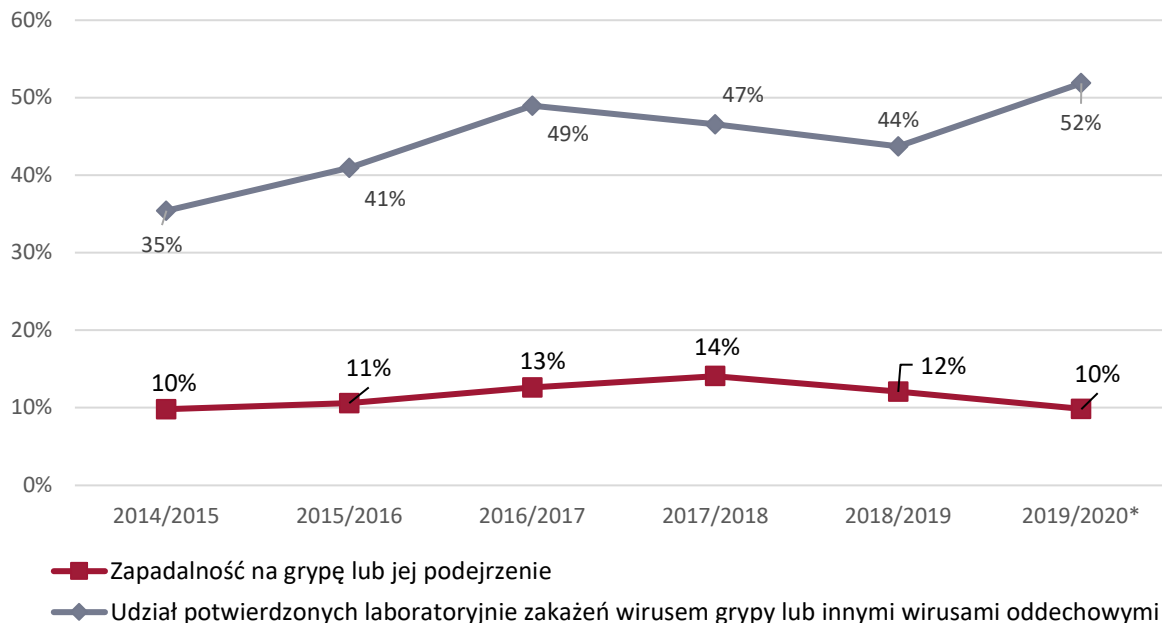
Kryteria	Szczegółowy opis
Kryteria kliniczne – każda osoba, u której występuje co najmniej jedna z następujących postaci klinicznych	<p>Zachorowanie grypopodobne: nagle wystąpienie objawów ORAZ co najmniej jeden z następujących czterech objawów ogólnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gorączka lub stan podgorączkowy, • złe samopoczucie, • bóle głowy, • bóle mięśniowe <p>ORAZ co najmniej jeden z następujących trzech objawów oddechowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kaszel, • ból gardła, • duszność. <p>Ostre zakażenie dróg oddechowych: nagle wystąpienie objawów ORAZ co najmniej jeden z następujących czterech objawów ogólnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kaszel, • ból gardła, • duszność, • nieżyt śluzowy nosa <p>ORAZ w opinii klinicysty, choroba ma charakter infekcyjny.</p>
Kryteria laboratoryjne	<p>Co najmniej jedno z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • izolacja wirusa grypy z materiału klinicznego, • wykrycie kwasu nukleinowego wirusa grypy w materiale klinicznym, • wykrycie antygeny wirusa grypy w materiale klinicznym metodą immunofluorescencji bezpośredniej (DFA). <p>Jeśli to możliwe, należy określić podtyp izolatu wirusa grypy.</p>
Kryteria epidemiologiczne	Powiązanie epidemiologiczne polegające na przeniesieniu z człowieka na człowieka.
Klasyfikacja przypadku	<p>Przypadek możliwy - każda osoba spełniająca kryteria kliniczne (zachorowanie grypopodobne lub ostre zakażenie dróg oddechowych)</p> <p>Przypadek prawdopodobny - każda osoba spełniająca kryteria kliniczne (zachorowanie grypopodobne lub ostre zakażenie dróg oddechowych) i epidemiologiczne</p> <p>Przypadek potwierdzony - każda osoba spełniająca kryteria kliniczne (zachorowanie grypopodobne lub ostre zakażenie dróg oddechowych) i laboratoryjne</p>

Sezon epidemiczny grypy w krajach umiarkowanej strefy klimatycznej (w tym w Polsce) liczony jest od września do końca sierpnia. Zakażenia wirusem grypy występują powszechnie w Polsce przez cały sezon epidemiczny, zaś szczyt zachorowań przypada na okres od stycznia do marca [6, 8, 21, 23].

Raportowana przez NIZP-PZH zapadalność na grypę lub jej podejrzenie w populacji polskiej w ostatnich latach jest zmienna. W latach 2014-2017 rosła aż do najwyższej wartości odnotowanej w sezonie 2017/2018 wynoszącej 5,4 mln przypadków, co odpowiadało 14% zapadalności w populacji polskiej. W kolejnych sezonach zapadalność na grypę lub jej podejrzenie spadała (Wykres 2, Tabela 6). Jednocześnie wskazuje się na możliwość zaniżania ww. danych, ze względu na niedoskonałości systemu rejestracji przypadków chorób zakaźnych oraz fakt, że nie każdy chory udaje się do lekarza [6, 8, 21, 23].

Udział zakażeń wirusem grypy lub innymi wirusami oddechowymi wśród pacjentów z podejrzeniem grypy osiągnął najwyższą wartość 52% w ostatnim sezonie grypowym (Wykres 2) [21, 23].

Wykres 2.
Roczna zapadalność na grypę lub jej podejrzenie w sezonach 2014/2015 –2019/2020



* zapadalność na grypę lub jej podejrzenie określono na podstawie danych dla okresu 1.09.2019 roku - 30.04.2020 roku, a odsetek wyników dodatnich na danych dla okresu 2.09.2019 roku - 5.07.2020 roku

Tabela 6.
Liczba przypadków grypy lub jej podejrzenia w Polsce w latach 2014–2020 [21, 23]

Sezon grypowy (1.09 – 31.08)	2014/2015	2015/106	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2019/2020*
Zachorowania	3 773 795	4 069 412	4 839 025	5 415 933	4 632 114	3 769 480

* dane za okres od 1 września 2019 roku do 30 kwietnia 2020 roku

Liczba wykrytych przypadków grypy lub jej podejrzenia w ostatnim sezonie 2019/2020 jest wyraźnie niższa od notowanych dla wcześniejszych sezonów (Tabela 6). Przyczyną tego stanu w ograniczonym zakresie jest brak danych dla tego sezonu (dane dostępne na dzień zakończenia prac nad analizą sięgają 7 lipca 2020 roku, a sezon trwa do końca sierpnia) [21, 23].

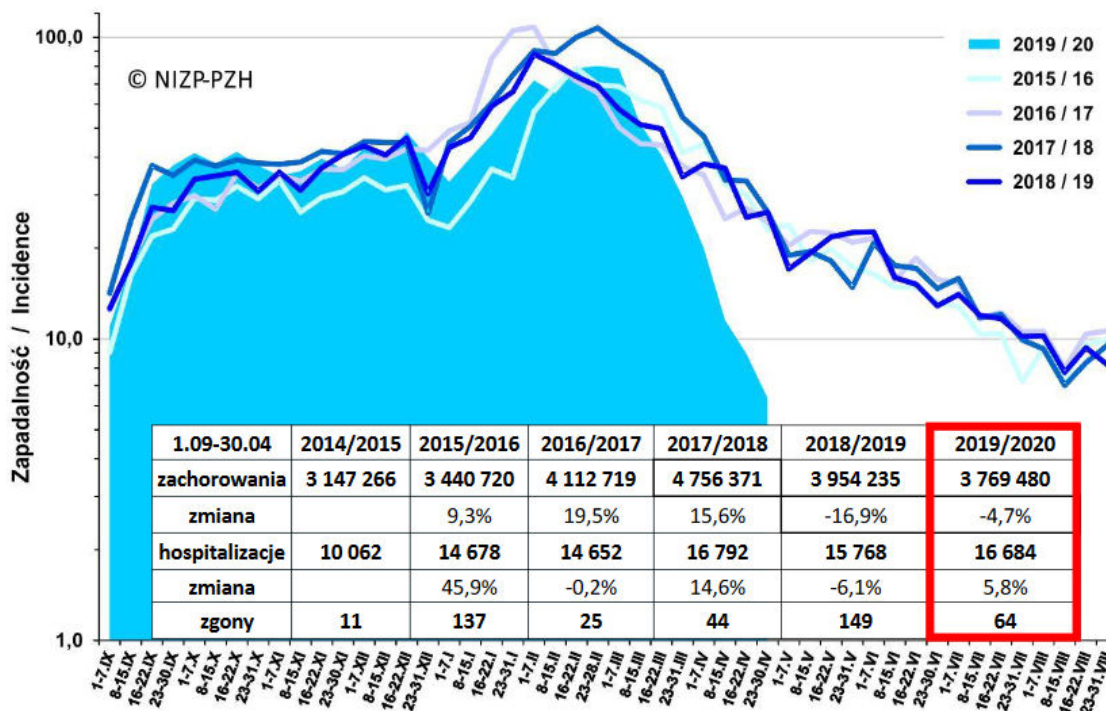
Na poniższym wykresie (Wykres 3) przedstawiono średnią dzienną zapadalność (na 100 tys. ludności) wg tygodniowych meldunków PZH w sezonie 2019/2020 w porównaniu z sezonami 2015/2016-2018/2019. W okresie od połowy marca 2020 roku widoczny jest wyraźny spadek liczby wykrytych przypadków grypy lub jej podejrzenia. Jednocześnie zestawienie wyników dla okresów od 1 września do 30 kwietnia kolejnych sezonów grypowych wskazuje, że zapadalność na grypę lub jej podejrzenie w ostatnim i poprzedzającym go sezonie nie odbiegają od siebie znacznie [21, 23].

Spadek liczby zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę obserwowany od marca 2020 roku najpewniej jest związany z ogłoszonym wówczas stanem zagrożenia epidemicznego w Polsce

skutkującego licznymi ograniczeniami w funkcjonowaniu jednostek systemu oświaty, ochrony zdrowia, placówek handlowych, zakładów pracy, a także ograniczeń w poruszaniu się w przestrzeni publicznej. Stan ten wpłynął nie tylko na system wykrywania i raportowania przypadków grypy w Polsce, ale z uwagi na ograniczenia w kontaktach międzyludzkich także na rozprzestrzenianie się zakażenia wirusem grypy, co znalazło odzwierciedlenie w danych raportowanych przez NIZP-PZH.

Wykres 3.

Średnia dzienna zapadalność (na 100 tys. ludności) wg tygodniowych meldunków w sezonie 2019/2020 w porównaniu z sezonami 2015/2016 –2018/2019



Struktury wiekowe osób z gripą lub jej podejrzeniem w ostatnich dwóch sezonach grypowych (dla sezonu 2019/2020 dane dotyczą okresy od 1 września 2019 roku do 1 kwietnia 2020 roku) były porównywalne (Tabela 7) [21, 23].

Tabela 7.

Struktura wiekowa zachorowań i podejrzeń zachorowań na gripę w Polsce w latach 2018-2020

Sezon grypowy	0-4	5-14	15-64	65+	Razem
1.09.2018 – 31.08.2019	1 130 357 (24%)	969 782 (21%)	2 087 306 (45%)	444 669 (10%)	4 632 114
1.09.2019 – 30.04.2020	889 469 (24%)	840 905 (22%)	1 691 731 (45%)	351 381 (9%)	3 769 480

W sezonie grypowym, według danych meldunkowych, hospitalizuje się około 12 000 – 19 000 pacjentów z powodu grypy lub jej podejrzenia – najczęściej z przyczyn objawów ze strony układu oddechowego (Tabela 8, Tabela 9) [21, 23].

Liczbę zgonów z powodu grypy w Polsce jest trudna do oszacowania, gdyż często nie jest podawana jako przyczyna w akcie zgonu. W ostatnich latach najwyższą liczbę zgonów z powodu grypy odnotowano w sezonie 2015/16 (140 przypadków) oraz 2018/19 (150 przypadków) (Tabela 8). Zgodnie z danymi NIZP-PZH, najczęściej zgony z powodu grypy lub jej powikłań odnotowuje się w populacjach osób starszych (40-64 lata oraz osoby powyżej 65 r.ż.) (Tabela 10) [21, 23].

Tabela 8.
Liczba hospitalizacji z powodu grypy lub jej podejrzenia i liczba zgonów z powodu grypy lub jej powikłań w Polsce w latach 2014–2020

Sezon grypowy (1.09 – 31.08)	2014/2015	2015/106	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2019/2020*
Hospitalizacje	12 227	17 049	16 970	18 555	17 542	16 684
Zgony	11	140	25	47	150	64

* dane za okres od 1 września 2019 roku do 30 kwietnia 2020 roku

Tabela 9.
Struktura przyczyn skierowania do szpitala z powodu grypy lub jej powikłań w Polsce w latach 2014–2020

Sezon grypowy (1.09 – 31.08)	Objawy ze strony układu krążenia	Objawy ze strony układu oddechowego	Inne przyczyny	Razem
2018/2019	483	16 318	1784	17 542
2019/2020*	457	15 335	2097	16 684

* dane za okres od 1 września 2019 roku do 30 kwietnia 2020 roku

Tabela 10.
Struktura wiekowa pacjentów ze zgonem z powodu grypy lub jej powikłań w Polsce w latach 2014–2020

Sezon grypowy (1.09 – 31.08)	0-4	5-14	15-64	65+	Razem
2014/2015	0 (0%)	0 (0%)	9 (82%)	2 (18%)	11
2015/106	3 (2%)	2 (1%)	79 (56%)	56 (40%)	140
2016/2017	0 (0%)	0 (0%)	5 (20%)	20 (80%)	25
2017/2018	0 (0%)	0 (0%)	19 (40%)	28 (60%)	47
2018/2019	1 (1%)	0 (0%)	71 (47%)	78 (52%)	150
2019/2020*	0 (0%)	5 (8%)	17 (27%)	42 (66%)	64

* dane za okres od 1 września 2019 roku do 30 kwietnia 2020 roku

3. Wytyczne praktyki klinicznej

Odnaleziono łącznie 12 opracowań dotyczących wytycznych praktyki klinicznej w odniesieniu do szczepień na grypę w populacji dorosłych (Tabela 11). Niektóre spośród dokumentów przedstawiają wytyczne na nadchodzący już sezon grypowy 2020/2021.

Tabela 11.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące szczepień na grypę

Organizacja	Tematyka	Referencje
Wytyczne polskie		
Kolegium Lekarzy Rodzinnych (KLR) 2016	Ogólne wskazania dotyczące szczepień przeciwko grypie	[24]
Stanowisko ekspertów FluForum 2019	Profilaktyka grypy w sezonie 2019/2020	[6]
Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2020	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę	[25]
Główny Inspektorat Sanitarny	Program szczepień ochronnych na rok 2020	[26]
Wytyczne zagraniczne		
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2019	Populacja, grupy ryzyka oraz rodzaje szczepionek na sezon 2019/2020	[27]
The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2018	Szczepienia przeciwko grypie u kobiet w ciąży	[28]
Advisory Committee Statement/ National Advisory Committee on Immunization (ACSt/NACI) 2020	Populacja, grupy ryzyka oraz rodzaje szczepionek na sezon 2020/21	[29]
Green Book 2019	Zalecenia dotyczące szczepień w sezonie 2020/21	[30]
Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) 2019	Zalecane szczepionki w populacjach wysokiego ryzyka w sezonie 2020/21	[31]
Australian Government Department of Health (AGDoH) 2020	Populacja, grupy ryzyka oraz rodzaje szczepionek na sezon 2020/21	[32]
WHO 2020	Zalecane szczepionki w sezonie 2020/21	[33]
WHO The Strategic Advisory Group of Experts (WHO SAGE) 2012	Ogólne zalecenia dotyczące szczepień	[34]

Ze względów epidemiologicznych szczepienia przeciwko grypie zalecane są wszystkim osobom, które ukończyły 6. miesiąc życia. Wyjątek stanowią osoby z przeciwwskazaniami do szczepienia. Szczególnie jednak, profilaktykę grypy w postaci szczepień zaleca się osobom narażonym na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pogrypowych, czy ciężkiego przebiegu choroby (Tabela 12).

Tabela 12.

Grupy ryzyka wśród osób dorosłych do 64 r.ż., w których szczególnie zaleca się stosowanie szczepień przeciwko grypie

	KLR 2016 [24]	GIS 2019 [26]	ACIP 2019 [27]	ACSt/NACI 2020 [29]	Green Book 2019[30]	AGDoH 2020 [32]	WHO SAGE 2012
Osoby w wieku ≥50 lat	✓	-	✓	✓ ^a	✓ ^a	✓ ^a	✓ ^a
Choroby przewlekłe	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Kobiety w ciąży lub planujące ciążę	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Osoby ekstremalnie otyłe (BMI ≥40 dla dorosłych)	-	-	✓	✓	✓	-	
Osoby po transplantacji narządów	-	✓	-		✓	✓	
Pracownicy służby zdrowia	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓
Pracownicy placówek sprawujących opiekę nad pensjonariuszami	✓	-	-	✓	✓	✓	
Osoby mieszkające wspólnie z chorującymi na choroby zwiększające ryzyko ciężkich powikłań grypy lub opiekujące się takimi osobami	✓	-	✓	✓	✓	✓	
Osoby przebywające w skupiskach ludzkich	✓	-	-	✓	✓	✓	
Osoby bezdomne	-	-	-	-	-	✓	

a) osoby w wieku ≥65 lat

Osoby z chorobami przewlekłymi w wytycznych rozumiane są jako osoby z chorobami:

- 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 z obniżoną odpornością (w tym leczone immunosupresyjnie lub zakażone HIV)
- Z chorobami nowotworowymi

Dodatkowo, wytyczne ACOG z 2018 roku, zalecają szczepienia przeciwko grypie wszystkich kobiet w ciąży. W wytycznych zaznacza się, że szczepienia są bezpieczne w każdym trymestrze ciąży [28]. Eksperti z polskiego FluForum zaznaczają dodatkowo, że szczepionka przeciw grypie dla kobiet w ciąży powinna być dostępna nieodpłatnie [6], zaś dokument WHO podkreśla, że szczepienia przeciwko grypie wśród kobiet w ciąży to najwyższy priorytet strategii zwalczania grypy [34]. Polskie

Towarzystwo Diabetologiczne zaleca natomiast coroczne szczepienie przeciwko grypie wśród pacjentów z cukrzycą (u dzieci od 6 mies. i dorosłych), jako grupy szczególnie narażonej [25].

Głównymi przeciwwskazaniami uwzględnionymi we wszystkich odnalezionych wytycznych jest układowa reakcja anafilaktyczna po poprzedniej dawce szczepionki bądź alergia na substancje zawarte w szczepionce lub użyte podczas procesu produkcyjnego (Tabela 13).

Tabela 13.
Przeciwwskazania do stosowania szczepionki przeciwko grypie

	KLR 2016 [24]	ACIP 2019 [27]	ACSt/NACI 2020 [29]	Green Book 2019[30]	AGDoH 2020 [32]
Układowa reakcja anafilaktyczna po poprzedniej dawce szczepionki	✓	✓	✓	✓	✓
Układowa reakcja anafilaktyczna na substancje zawarte w szczepionce lub na substancje użyte podczas procesu produkcyjnego	✓	✓	✓	✓	✓
Ostra choroba o ciężkim lub średnio ciężkim przebiegu, w tym wysoka gorączka	✓ ^a	-	✓ ^a	✓ ^a	-
Choroba przewlekła niewyrównana lub w stanie zaostrzenia	✓ ^a	-	✓ ^a	✓ ^a	-
Wstrząs anafilaktyczny w wywiadzie po innej szczepionce lub substancji niewchodzącej w skład szczepionki przeciwko grypie	✓ ^a	-	-	-	-
Syndrom Guillain-Barre po szczepieniu na grypę w wywiadzie	-	✓ ^a	✓	-	✓ ^a
Osoby otrzymujące terapię immunoonkologiczną	-	-	-	-	✓ ^a

✓ Stany, które wymagają zachowania szczególnej ostrożności i rozważenia z pacjentem, czy korzyści ze szczepienia przewyższają ryzyko ewentualnych zdarzeń niepożądanych

a) przeciwwskazania wyłącznie w przypadku zastosowania szczepionki żywej atenuowanej, dotyczą: wszystkich pacjentów z ostrą postacią astmy lub wystąpienia świszczącego oddechu w ciągu 7 dni przed planowaną datą szczepienia, pacjentów z obniżoną odpornością (za wyjątkiem dzieci z HIV na stabilnej terapii antyretrowirusowej) oraz kobiet w ciąży i/lub karmiących piersią.

Większość odnalezionych wytycznych, zgodnie z rekomendacją WHO oraz ze względu na szerszy zakres ochrony przed wirusem grypy typu B, zaleca stosowanie szczepionek QIV. Atenuowana szczepionka przeciw grypie zalecana jest w przypadku wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 6. miesiąc życia w przypadku których nie ma przeciwwskazań do zastosowania tej szczepionki. U pacjentów z przeciwwskazaniami (tj. kobiety w ciąży, pacjenci z chorobami przewlekłymi itp.) zaleca się zastosowanie szczepionki inaktywowanej (Tabela 14).

Tabela 14.
Rekomendowane rodzaje szczepień

	GIS 2019 [26]	ACIP 2019 [3]	ACSt/NACI 2020 [29]	JCVI 2019 [31]	AGDoH 2020 [32]	WHO 2020 [33]
Inaktywowana QIV na bazie jaja	✓ ^a	≥6 mies.	18-59 ^b	9-65 ^b	≥6 mies.	✓

	GIS 2019 [26]	ACIP 2019 [3]	ACSt/NACI 2020 [29]	JCVI 2019 [31]	AGDoH 2020 [32]	WHO 2020 [33]
kurzego		życia			życia	
Inaktywowana QIV na bazie wirusów z hodowli komórkowej		≥4 r.ż.				
Inaktywowana TIV na bazie jaja kurzego	-	≥65 r.ż.	18-59 ^b	-	-	
Rekombinowana QIV	-	≥18 yrs	-	-	-	
Żywa QIV	✓ ^a	2-49 lat	18-59	✓ ^c	-	

a) Zaleca się stosowanie szczepionki 4-walentnej, wybór szczepionki (inaktywowanej lub żywej atenuowanej) powinien uwzględniać wiek oraz stan kliniczny pacjenta i być zgodny z zaleceniami producenta.

b) Szczepionki inaktywowane zalecane u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do zastosowania żywych atenuowanych, w tym: kobiety w ciąży, pacjenci z chorobami przewlekłymi, pracownicy służby zdrowia.

c) dla wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań.

4. Aktualne finansowanie świadczeń w danym wskazaniu

4.1. Sytuacja w Polsce

4.1.1. Szczepienia ochronne

Według Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020 opublikowanego jako komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego, szczepienia przeciwko grypie sezonowej znajdują się w wykazie szczepień zalecanych, lecz niefinansowanych ze środków płatnika publicznego w analizowanej populacji docelowej [26].

Na rynku polskim jest obecnie dostępnych 5 szczepionek przeciw grypie. Cztery z nich produkowane są pod postacią zawiesiny do wstrzykiwań dla dorosłych i dzieci od ukończenia 6. miesiąca życia (*Vaxigrip Tetra*®, *Fluarix Tetra*® i *Influvac*®) lub dla dorosłych i dzieci od 3. roku życia (*Influvac Tetra*®). Jedna produkowana jest w postaci zawiesiny do podania donosowego dla dzieci i młodzieży od 24. miesiąca do 18. roku życia (*Fluenz Tetra*®) [8]. Zgodnie z komunikatem umieszczonym na stronie Ministerstwa Zdrowia podmioty odpowiedzialne na rynku polskim odchodzą jednak od udostępniania szczepionek typu TIV, gdyż szczepionki QIV zapewniają lepszą ochronę [35].

Od 1 lipca 2018 roku szczepionka *Vaxigrip Tetra* jako jedyna wśród szczepionek na grypę znalazła się na liście leków refundowanych dla pacjentów powyżej 65. roku życia. Według załącznika do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2020 r. w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r., urzędowa cena zbytu szczepionki wynosi 35,83 zł, zaś wysokość limitu finansowania 45,76 zł. Szczepionka *Vaxigrip Tetra* objęta jest 50% poziomem odpłatności dla pacjenta, co daje wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynoszącą 22,88 zł [36].

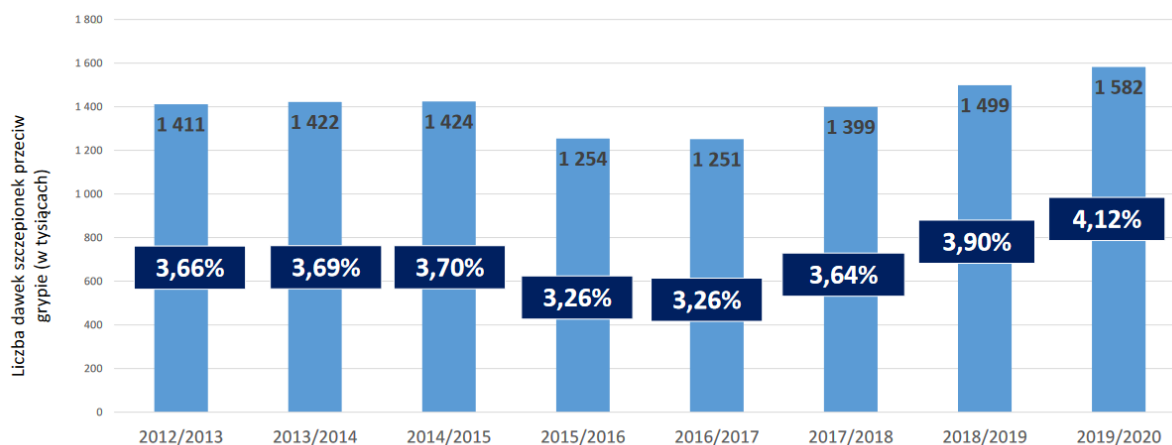
Ponadto wybrane samorządy terytorialne oferują bezpłatne szczepienia przeciwko grypie grupom szczególnego ryzyka, czyli osobom starszym (powyżej 60. i 65. roku życia), ale wdrażane są również programy dedykowane wszystkim mieszkańcom określonego obszaru (np. gminy lub miasta) niezależnie od wieku lub też kobietom w ciąży, dzieciom poniżej 5. roku życia lub w wieku przedszkolnym [37]. Do kwietnia 2019 roku Agencja AOTMiT wydała 266 opinii dotyczących programów zdrowotnych z zakresu szczepień przeciwko grypie, w tym 247 opinii pozytywnych lub warunkowo pozytywnych oraz 19 opinii negatywnych. 52% programów skierowana była do osób powyżej 65. r.ż., 29% programów obejmowało osoby od 60. r.ż., 6% - od 55. r.ż. i 8% - od 50. r.ż.; 2% programów skierowanych było do osób powyżej 70. r.ż., 6% do dzieci do 18. r.ż. (obejmowało to także programy, w których populacją były osoby 65+), 2% - do pracowników podmiotów wykonujących działalność leczniczą [38].

Osoby w wieku poniżej 65 lat nieobjęte samorządowymi programami szczepień przeciw grypie mogą poddać się szczepieniu finansowanemu ze środków własnych, w tym w ramach prywatnych ubezpieczeń medycznych.

Średnie poziomy zaszczepienia populacji polskiej w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2011-2020 (estymacje rynkowe na bazie danych pochodzących od dystrybutorów oraz danych dostępnych na stronie PZH) są szacowane na 3-4% [23].

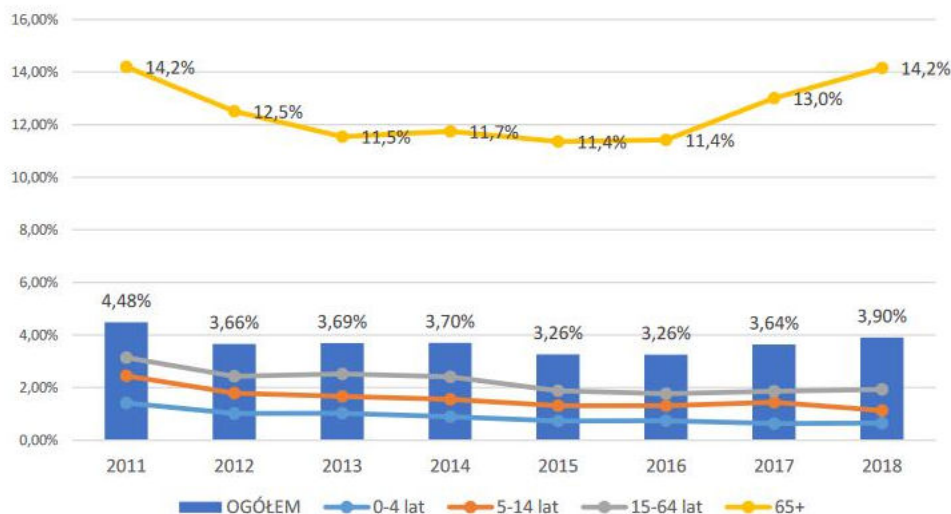
W ostatnich latach najmniej zaszczepionych przeciw grypie odnotowano w sezonie 2016/2017 - zaledwie 3,26% osób z populacji polskiej. Od tego czasu popularność szczepień na grypę powoli rośnie. Stan zaszczepienia przeciw grypie w sezonie 2019/2020 szacowany jest na 4,12% (Wykres 4) [23].

Wykres 4.
Średnie poziomy zaszczepienia populacji polskiej w latach 2012-2020



Poziom zaszczepiania przeciw grypie jest w Polsce nieco wyższy wśród osób w wieku powyżej 65 lat i wynosi ok. 11-14% (Wykres 5) [23]. Jednocześnie nadal jest to jeden z najniższych wskaźników w Europie i na świecie – patrz Rozdz. 4.1 [39, 40].

Wykres 5.
Średnie poziomy zaszczepienia populacji polskiej w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2011-2018



4.1.2. Profilaktyka farmakologiczna

Dostępną w Polsce metodą profilaktyki zakażeń wirusem grypy jest także stosowanie profilaktyki farmakologicznej. Preparaty zawierające oseltamiwir na polskim rynku to: *Ebilfumin* (30, 45, 75 mg), *Tamiflu* (30, 45, 75 mg oraz 6mg/ml i 12 mg/ml) i *Tamivil* (75 mg). Natomiast zanamiwir zawiera dostępny w Polsce preparat *Relenza* w dawce 5 mg. Żaden z tych preparatów nie jest aktualnie objęty refundacją na terenie naszego kraju [12–15].

4.2. Sytuacja międzynarodowa

Aktualne postępowanie i finansowanie szczepień ochronnych dla osób w wieku 18-64 lat ze środków publicznych w poszczególnych państwach członkowskich Unii Europejskiej opracowano na podstawie interaktywnego narzędzia Europejskiego Centrum ds. Kontroli i Zapobiegania Chorób (ECDC) (Tabela 15) [41].

Tabela 15.
Kraje Unii Europejskiej, w których rekomendowane jest wykonywanie szczepień ochronnych przeciwko grypie sezonowej w podanych grupach wiekowych wraz z mechanizmem płatności [41]

Kraj	Przedział wiekowy		
	18-64	≥55	≥60
Austria	Rekomendowane w populacji ogólnej; nier refundowane-	-	--
Belgia	Rekomendowane w grupach wysokiego ryzyka – II i III trymestr ciąży, pracownicy służby zdrowia, osoby instytucjonalizowane, osoby zamieszkujące z w/w; refundowane	-	--
Chorwacja	Rekomendowane w grupach wysokiego ryzyka; preferowana QIV; refundowane	-	--

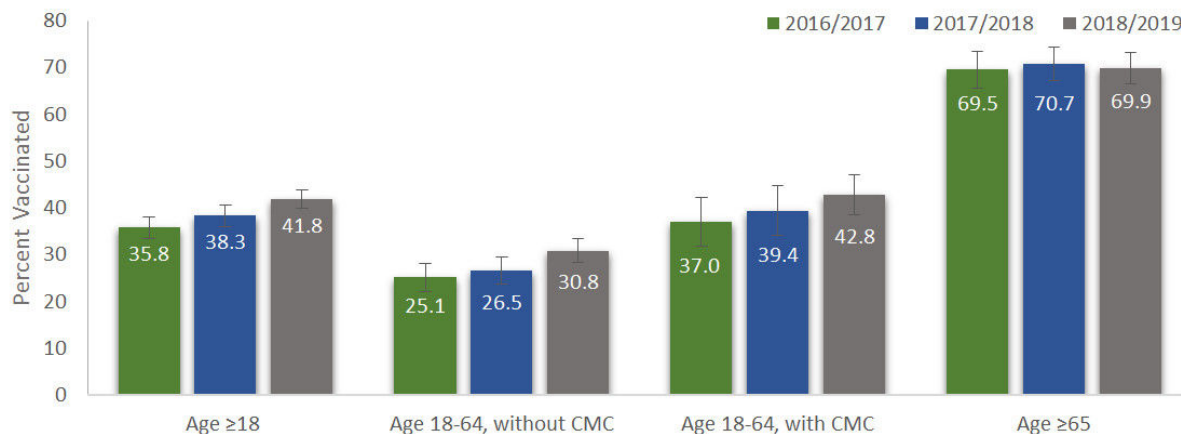
Kraj	Przedział wiekowy		
	18-64	≥55	≥60
Cypr	Rekomendowane w specyficznych subpopulacjach; nierefundowane	-	-
Czechy	Rekomendowane w grupach wysokiego ryzyka; refundowane	-	-
Niemcy	-	-	Rekomendowane w populacji ogólnej; refundowane
Grecja	Rekomendowane w specyficznych subpopulacjach; refundowane	-	
Węgry	-	-	Rekomendowane w populacji ogólnej; refundowane
Islandia	-	-	Rekomendowane w populacji ogólnej; preferowana QIV; refundowane
Irlandia	Rekomendowane w grupach wysokiego ryzyka – kobiety w ciąży, osoby z chorobami współwystępującymi; preferowana QIV; refundowane	-	-
Włochy	Rekomendowane w grupach wysokiego ryzyka; preferowana QIV; refundowane	-	-
Malta	Rekomendowane w grupach wysokiego ryzyka – cukrzyca, przewlekłe choroby płuc, wątroby, nerek, chemioterapia, radioterapia, przewlekła sterydoterapia, HIV/AIDS; refundowane	Rekomendowane w populacji ogólnej; refundowane	-
Holandia	-	-	Rekomendowane w populacji ogólnej; refundowane
Norwegia	Rekomendowane w specyficznych subpopulacjach; refundowane	-	-
Słowenia	Rekomendowane w specyficznych subpopulacjach – kobiety w ciąży; preferowana QIV; refundowane	-	-
Hiszpania	Rekomendowane w specyficznych subpopulacjach – kobiety w ciąży; refundowane	-	-
Słowacja		-	Rekomendowane w populacji ogólnej; refundowane
Szwecja	Rekomendowane w specyficznych subpopulacjach; refundowane	-	-
Wielka Brytania	Rekomendowane w specyficznych subpopulacjach – kobiety w ciąży oraz osoby z chorobami/stanami współwystępującymi; refundowane	-	-

Szczepienia skierowane do konkretnych grup odbiorców, szczepienia rekomendowane w całej populacji niezależnie od obciążeń

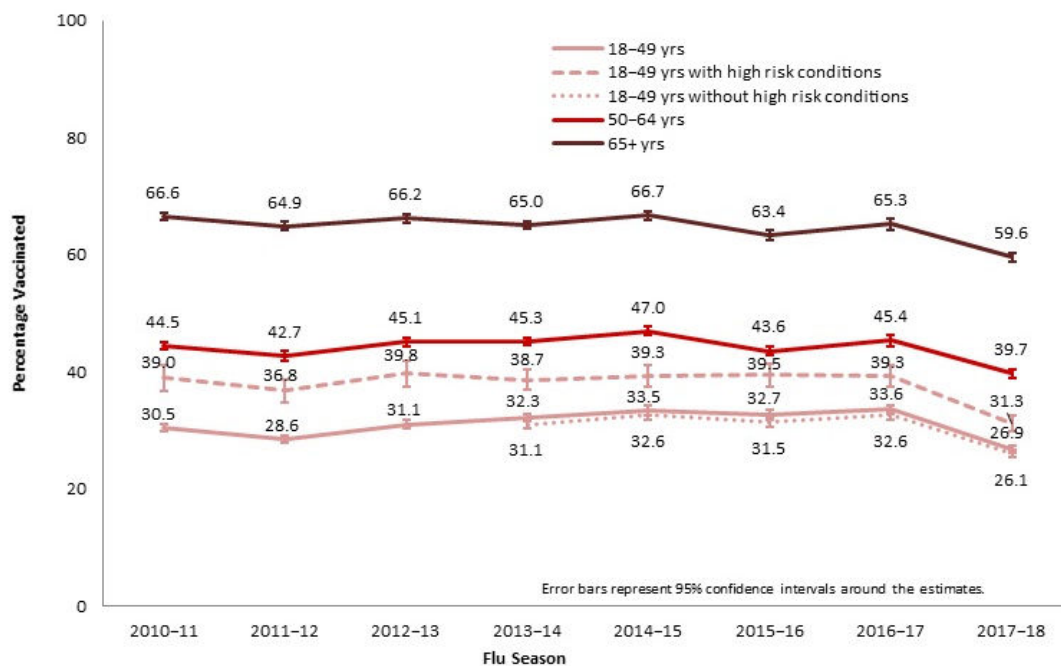
Jedynie zidentyfikowane dane dotyczące poziomu zaszczepienia przeciw grypie w populacji ogólnej osób w wieku od 18 do 64 lat dotyczą Kanady i Stanów Zjednoczonych [42, 43].

Średni poziom zaszczepienia przeciw grypie w tych państwach w ostatnich latach wynosił około 25-45% i był znacznie niższy niż odnotowany w populacji osób starszych w tych latach. W obydwu państwach poziom zaszczepienia przeciw grypie u osób w wieku 18-64 lat różnił się zależności od występowania czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby [42, 43].

Wykres 6.
Poziom zaszczepienia przeciw grypie w populacji ogólnej w Kanadzie [42]



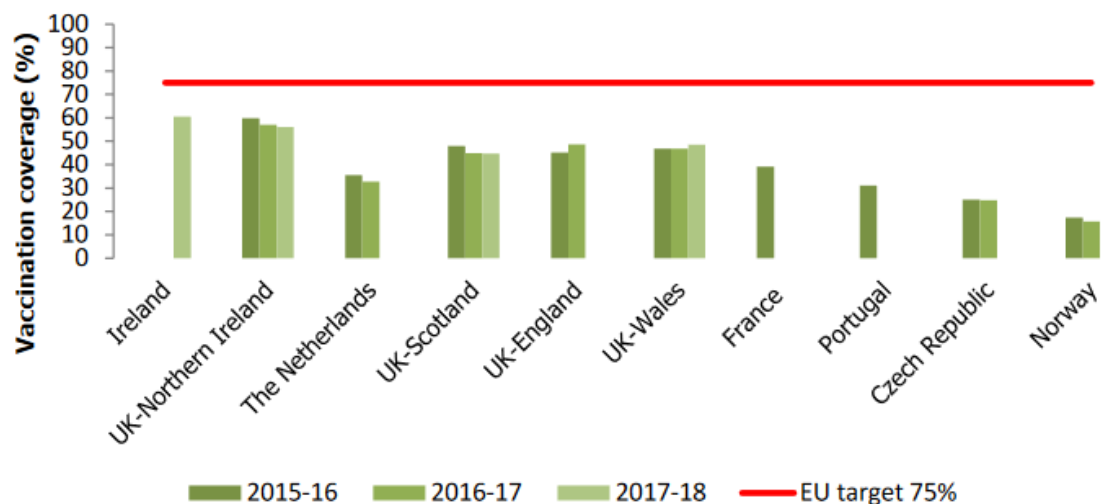
Wykres 7.
Poziom zaszczepienia przeciw grypie w populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych [43]



Dodatkowo w raporcie technicznym Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób z roku 2018 zidentyfikowano poziom zaszczepienia przeciw grypie wśród osób z czynnikami ryzyka wystąpienia ciężkiego przebiegu choroby dla wybranych państw europejskich [39].

Poziom zaszczepienia u osób z przewlekłymi stanami chorobowymi (w tym chorobami układu krążenia, układu oddechowego, nerek i wątroby, cukrzycą, immunosupresją spowodowaną chorobą lub leczeniem, otyłością, w trakcie długotrwałej terapii aspiryną) raportowany w tym opracowaniu wahał się od 15,7% to 57,1% (w sezonie 2016/2017) z najwyższą wartością odnotowaną dla Irlandii i Irlandii Północnej (UK) [39].

Wykres 8.
Poziom zaszczepienia przeciw grypie w populacji osób z przewlekłymi stanami chorobowymi - UE

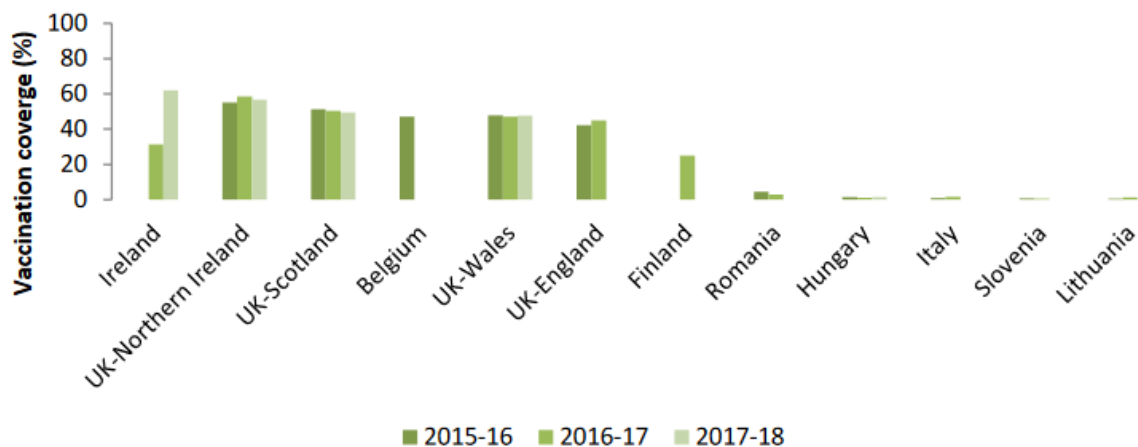


Source: National seasonal influenza vaccination survey, January 2018.

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

Poziom zaszczepienia wśród kobiet w ciąży raportowany w tym opracowaniu wynosił od 0,5% do 58,6% z najwyższą wartością odnotowaną dla Irlandii i Wielkiej Brytanii [39].

Wykres 9.
Poziom zaszczepienia przeciw grypie w populacji kobiet w ciąży - UE



Source: National seasonal influenza vaccination survey, January 2018

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

5. Charakterystyka interwencji

5.1. Influvac Tetra, szczepionka przeciw grypie (antygeny powierzchniowe: hemaglutynina i neuraminidaza), inaktywowana

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionka przeciw grypie, kod ATC: J07BB02 [44].

Postać farmaceutyczna: bezbarwna, klarowna zawiesina do wstrzykiwań w jednodawkowej ampułko-strzykawce [44].

Mechanizm działania: *Influvac Tetra*® indukuje swoiste przeciwciała przeciwko hemaglutynie, które neutralizują wirusy grypy. Szczepionka daje aktywną odporność na cztery szczepy wirusa grypy: szczep A/(H1N1), szczep A/(H3N2) i dwa rodzaje wirusa grypy szczepu B (z linii Victoria i Yamagata). Odpowiedź immunologiczną osiąga się zazwyczaj w czasie 2-3 tygodni. Czas utrzymywania się odporności na szczepy homologiczne i pokrewne szczepom w szczepionce jest różny, zazwyczaj od 6 do 12 miesięcy od momentu szczepienia [44].

Wskazania do stosowania: szczepionka czterowalentna *Influvac Tetra*® wskazana jest do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku od 3 lat w profilaktyce grypy. Wskazana jest zwłaszcza u osób ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań pogrypowych [44].

Dawkowanie i sposób podawania: u dorosłych: zalecana dawka produktu leczniczego *Influvac Tetra*® to pojedyncze podanie 0,5 ml zawiesiny antygenów powierzchniowych, domięśniowo lub głęboko podskórnio [44].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą czy jakkolwiek ze składników mogących występować w ilościach śladowych (pozostałości jaja kurzego, formaldehyd, bromek cetylotrimetyloamoniowy, polisorbata 80 lub gentamycynę). Szczepienie należy przełożyć u pacjentów z gorączką lub ostrą infekcją [44].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w Tabeli 16 [44].

Tabela 16.
Częstość działań niepożądanych Influvac Tetra [44]

Częstość występowania	Działanie niepożądane
Bardzo często (≥1/10)	<ul style="list-style-type: none"> • Ból głowy^a • Uczucie zmęczenia • Reakcja miejscowa: ból

Częstość występowania	Działanie niepożądane
Często (≥1/100 do <1/10)	<ul style="list-style-type: none"> • Potliwość • Ból mięśni • Ból stawów • Złe samopoczucie • Dreszcze • Reakcje miejscowe: zaczerwienienie, obrzęk, zasinienie, stwardnienie

^a U osób starszych (w wieku ≥ 61 lat) zgłoszone jako częste

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- Szczepionki *Influvac Tetra*® nie należy w żadnych okolicznościach podawać donaczyniowo [44].
- Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania szczepionki osobom z trombocytopenią czy zaburzeniami krzepnięcia, gdyż istnieje ryzyko krwawień po podaniu domięśniowym [44].
- Podczas dokonywania wstrzyknięć zawsze zapewniony powinien być nadzór i odpowiednia pomoc w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki [44].
- Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W przypadku podawania równocześnie z innymi szczepionkami, szczepienia należy dokonywać w różne kończyny i mieć na uwadze, że działania niepożądane mogą się w takim wypadku nasilać [44].
- Reakcje lękowe, omdlenia czy hiperwentylacja mogą pojawić się przed lub podczas szczepienia (reakcja psychogenna na wkłucie igły). Omdleniu mogą też towarzyszyć objawy neurologiczne takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje, toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne, aby istniały procedury zapobiegania urazom w wyniku omdlenia [44].
- Szczepionka *Influvac Tetra*® nie jest skuteczna w zapewnieniu ochrony przed wszystkimi istniejącymi szczepami wirusa grypy, lecz jedynie tymi, z których została przygotowana [44].
- Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, *Influvac Tetra*® może nie chronić wszystkich zaszczepionych osób [44].
- Wśród pacjentów z wrodzoną czy nabytą immunosupresją odpowiedź immunologiczna może być osłabiona i niewystarczająca [44].
- Po szczepieniu przeciw grypie zaobserwowano fałszywie dodatnie wyniki badań serologicznych metodą ELISA wykrywających przeciwciała przeciwko HIV-1, wirusowi zapalenia wątroby typu C, a zwłaszcza HTLV-1. Zakłócenia nie występowały podczas badań przeprowadzanych metodą Western Blot [44].

Status rejestracyjny: Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: 242. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 wrzesień 2017 r. [44].

Status refundacyjny w Polsce: Preparat *Influvac Tetra*® obecnie nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce [36].

Podmiot odpowiedzialny: Mylan IRE Healthcare Ltd. [44].

6. Definicja problemu decyzyjnego

W wyniku analizy problemu decyzyjnego przygotowano propozycję PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe) (Tabela 17, Tabela 18).

Tabela 17.
Definiowanie problemu decyzyjnego – etap I

Obszar	Definicja
Populacja	Populacja dorosłych w wieku 18-64 r.ż. ze szczególnym uwzględnieniem wybranych grup wysokiego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań tj. kobiet w ciąży i osób obciążonych chorobami przewlekłymi (cukrzycą, niewydolnością serca, niewydolnością nerek)
Interwencja	Influvac Tetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (QIV - <i>quadrivalent influenza vaccine</i>)
Komparator	PLC, brak działań Inna dowolna inaktywowana szczepionka
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywność szczepionki (immunogenność) • Laboratoryjnie potwierdzona grypa (LCI - <i>laboratory-confirmed influenza</i>) • Infekcje grypopodobne (ILI – <i>influenza-like illness</i>) • Hospitalizacje ogółem, z powodu zakażenia wirusem grypy • Zwolnienia lekarskie • Wykorzystanie zasobów służby zdrowia • Śmiertelność • Profil bezpieczeństwa

Tabela 18.
Definiowanie problemu decyzyjnego – etap II

Obszar	Definicja
Populacja	Populacja dorosłych w wieku 18-64 r.ż. ze szczególnym uwzględnieniem wybranych grup wysokiego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań tj. kobiet w ciąży i osób obciążonych chorobami przewlekłymi (cukrzycą, niewydolnością serca, niewydolnością nerek)
Interwencja	Szczepienia sezonowe przeciw grypie
Komparator	PLC, brak działań
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoryjnie potwierdzona grypa (LCI - <i>laboratory-confirmed influenza</i>) • Infekcje grypopodobne (ILI – <i>influenza-like illness</i>) • Hospitalizacje ogółem, z powodu zakażenia wirusem grypy • Zwolnienia lekarskie • Wykorzystanie zasobów służby zdrowia • Śmiertelność • Profil bezpieczeństwa

6.1. Uzasadnienie

Populacja docelowa zgodna jest ze wskazaniami rejestracyjnymi produktu – choć zawiera pewne ograniczenia wiekowe (18 do 64 r.ż.). W wyniku analizy wytycznych praktyki klinicznej uznano, że

przedmiotowa interwencja - inaktywowana QIV – wymieniana jest najczęściej jako opcja preferowana w tym przedziale wiekowym, podczas gdy wśród dzieci obecnie preferuje się szczepionki żywe atenuowane. W populacji osób starszych (65+) dostępny jest natomiast inny preparat, finansowany już z budżetu płatnika – ta grupa pozostaje więc zabezpieczona. Co więcej, należy pamiętać, że duża liczba nawet łagodnych i umiarkowanych przypadków wiąże się ze zwolnieniami lekarskimi sięgającymi łącznie wielu dni roboczych, co powoduje spadek wydajności ludności czynnej zawodowo – a więc we wnioskowanym przedziale wiekowym - co z kolei przekłada się na wyniki społeczno-ekonomiczne. Analiza zebranych materiałów pozwoliła także na wyłonienie grup specjalnego zainteresowania w ramach populacji ogólnej tj. kobiet w ciąży (priorytet wg WHO), oraz osób z chorobami przewlekłymi (z naciskiem na cukrzycę, niewydolność serca czy niewydolność nerek). Jak pokazują zebrane materiały oraz wytyczne praktyki klinicznej – w tych grupach istnieje wyższe ryzyko zachorowania na gripę oraz ciężkiego przebiegu choroby.

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT **komparatorem** dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Biorąc pod uwagę fakt, iż w populacji docelowej swoista profilaktyka grypy (szczepienia ochronne lub profilaktyka farmakologiczna) nie podlega finansowaniu ze środków publicznych, za aktualne postępowanie kliniczne w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce należy uznać brak szczepień (brak profilaktyki). Dodatkowo, biorąc pod uwagę, że osoby z przedmiotowej populacji mogą samodzielnie sfinansować sezonowe szczepienie przeciwko grypie (przy faktycznym poziomie wyszczepialności 2%), za komparator można warunkowo uznać także inne inaktywowane szczepionki przeciwko grypie dostępne w poszczególnych sezonach (typu QIV i TIV – choć od tych ostatnich stopniowo się odchodzi [35]).

Do oceny skuteczności szczepień ochronnych przeciwko grypie wybrano natomiast **punkty końcowe** o znaczeniu klinicznym – przypadki laboratoryjnie potwierdzonej grypy, choroba grypopodobna, hospitalizacje z powodu grypy oraz ogółem, śmiertelność. Ocenie zostanie poddane także wykorzystanie zasobów służby zdrowia (kontakty z lekarzem, przepisane leczenie), a także nieobecności w pracy. W grupach szczególnego zainteresowania dodatkowo oceniona zostanie hospitalizacja związana z pogorszeniem stanu podstawowej choroby współtowarzyszącej i śmiertelność z określonych powodów. W populacji kobiet w ciąży interesująca będzie również ocena skuteczności szczepień z perspektywy noworodka kobiet zaszczepionych. Uzupełniająco, w ramach pierwszego etapu analizy, zdecydowano także o poszukiwaniu danych dotyczących aktywności przedmiotowej szczepionki *Influvac Tetra*® celem wykazania jej skuteczności w odniesieniu do zdolności wywoływania odpowiedzi immunologicznej (zastępczy wskaźnik skuteczności szczepionki).

Ocenie podlegać będzie także bezpieczeństwo szczepień – zdarzenia związane z podaniem szczepionki oraz ciężkie zdarzenia niepożądane. W populacji kobiet w ciąży oceniony zostanie wpływ podjętego szczepienia na bezpieczeństwo płodu/novorodka i przebieg samej ciąży.

Metodykę analizy klinicznej, która pozwoliłaby odpowiedzieć na pytanie zawarte w PICO i wg której prowadzono dalsze prace przedstawiono w Aneks A.

7. Wyniki analizy klinicznej

7.1. Etap I – przegląd badań pierwotnych

Przedmiotowa interwencja – *Influvac Tetra*® - należy do grupy inaktywowanych szczepionek QIV. W badaniach klinicznych potwierdzono aktywność przedmiotowej szczepionki zarówno w populacji osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych (badanie INFQ3001 - Van de Witte 2018), oraz dzieci w wieku 3 do 17 lat (badanie INFQ3002) [44].

Stężenie przeciwciał oznaczone w teście zahamowania hemaglutynacji (ang. HI, *hemagglutination-inhibition*) po szczepieniu inaktywowaną szczepionką przeciw grypie, co prawda nie jest skorelowane z ochroną przed zachorowaniem na grypę, ale zwyczajowo parametru tego używa się go do pomiaru aktywności szczepionki [44]. Innych badań z randomizacją dla *Influvac Tetra*® w ramach przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych nie zidentyfikowano.

Poniżej przedstawiono opis i wyniki badania INFQ3001 - Van de Witte 2018 [45].

7.1.1. Charakterystyka badania Van de Witte 2018

Porównania aktywności szczepionki *Influvac Tetra*® z zarejestrowaną 30-lat wcześniej szczepionką *Influvac*® (szczepionka inaktywowana TIV) dokonano w pracy Van de Witte 2018 (INFQ3001) - randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy 3, zaprojektowanym w celu oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa przedmiotowej interwencji.

Do badania włączono łącznie 1930 pacjentów, z czego 1538 (768 w wieku 18-60 r.ż.) zostało zrandomizowanych do grupy QIV (antygeny dla szczepów A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, B/Yamagata) zaś 442 osoby (222 w wieku 18-60 r.ż.) otrzymały dawkę TIV (odpowiednio 221 osób z antygenami szczepu B/Yamagata, A/H1N1 i A/H3N2 oraz 221 osób z antygenami szczepu B/Victoria, A/H1N1 i A/H3N2). Szczepionki podawano w jednej dawce domięśniowej 0,5 ml.

Skuteczność (immunogenność) i bezpieczeństwo szczepień oceniano 22 dni po zastosowaniu szczepionek. Dodatkowo SAE oraz wystąpienie nowych chorób przewlekłych oceniano do 183 dni po otrzymaniu szczepienia.

Na podstawie oceny wiarygodności przeprowadzonej za pomocą skali Cochrane (RoB2) ogólne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Van de Witte 2018 uznano za niskie.

Dokładną charakterystykę badania Van de Witte 2018 oraz ocenę jego wiarygodności przedstawiono w aneksie (Aneks E).

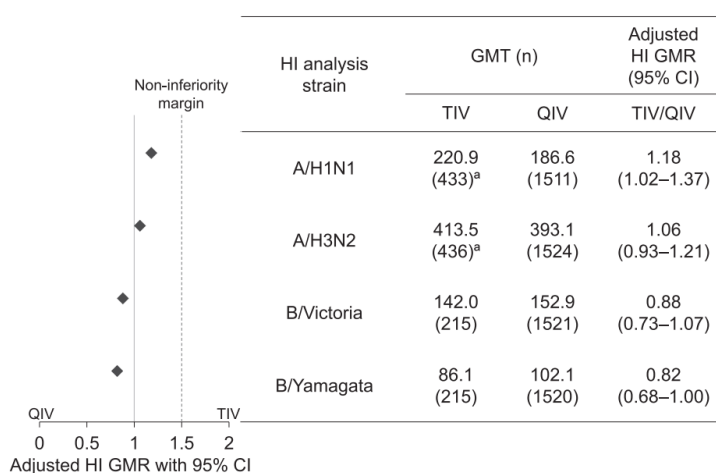
7.1.2. Wyniki badania Van de Witte 2018

7.1.2.1. Skuteczność - immunogenność

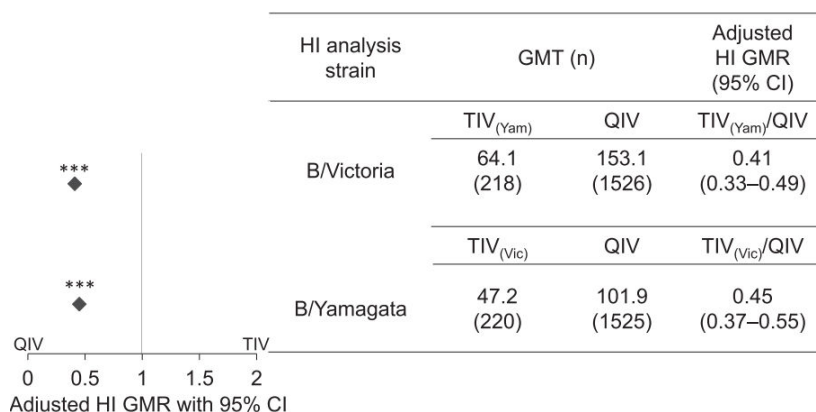
Immunogenność po podaniu szczepionki oceniano, porównując średnie geometryczne mian (ang. *geometric mean titre*, GMT) przeciwciał hamujących hemaglutynację (HI) obecnych w surowicy i swoistych dla danego szczepu. Wykazano, iż QIV jest nie gorszy od TIV, ponieważ górna granica każdego z czterech 95% przedziałów ufności dla stosunków średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał HI (GMTR, *Geometric Mean Titer Ratio*) swoistych dla danego szczepu nie przekroczyła predefiniowanego marginesu 1,5 (Rysunek 1).

Rysunek 1.

Analiza *non-inferority* dla immunogenności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat – szczepy nieróżnicujące (szczepionki zawierają te same antygeny)



Wykazano również, iż QIV jest skuteczniejszy od TIV w odniesieniu do immunogenności mierzonej średnią geometryczną mian (GMT) przeciwciał hamujących hemaglutynację (HI) obecnych w surowicy i swoistych dla szczepów B obecnych tylko w składzie szczepionki QIV. Stosunek średnich geometrycznych poszczególnych mian przeciwciał HI (GMTR) swoistych dla danego szczepu B nie przekroczył wartości 1 (Rysunek 2). *Influvac Tetra*® wywołał większą odpowiedź immunologiczną przeciwko dodatkowemu szczepowi B zawartemu tylko w przedmiotowej szczepionce w porównaniu do TIV – dane szczegółowe dla populacji 18-60 r.ż. przedstawiono w tabeli (Tabela 19).

Rysunek 2.**Analiza superiority dla immunogenności u pacjentów w wieku ≥18 lat – szczepy dodatkowe (różnicujące) zawarte tylko w QIV****Tabela 19.****Poszczepleniowa średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w populacji osób dorosłych (18-60 lat)**

Antygen szczepu	Grupa	GMT (SD) po szczepieniu
A/H3N2	QIV	442,4 (3,2)
	TIV ^a	473,5 (3,7)
A/H1N1	QIV	272,2 (3,7)
	TIV ^a	310,1 (3,9)
B/Vic	QIV	214,0 (3,6)
	TIV _(Vic)	184,7 (4,5)
	TIV _(Yam)	85,1 (5,1)
B/Yam	QIV	162,5 (3,8)
	TIV _(Vic)	81,7 (4,8)
	TIV _(Yam)	128,7 (3,8)

a) analiza łączna dla TIV

Znamienne gorsza odpowiedź po podaniu TIV względem ■ – antygeny szczepu B zawarte tylko w przedmiotowej szczepionce

W badaniu porównawczym ze szczepionką TIV oceniono także odsetek osób, u których stwierdzono seroprotekcję¹; odsetek osób, u których stwierdzono serokonwersję² lub istotny wzrost miana i średnią geometryczną (GMFI³) wzrostu miana przeciwciał przeciw hemaglutyninie (anty-HA) oznaczanych metodą zahamowania hemaglutynacji (HI). Dane dla dorosłych w wieku 18-60 lat przedstawiono poniżej (Tabela 20).

¹ Utrzymanie miana HI ≥40² Ujemne miano HI przed szczepieniem oraz miano HI po szczepieniu ≥40: znaczący wzrost = dodatnie miano HI przed szczepieniem i co najmniej 4-krotny wzrost miana HI po szczepieniu³ Średnia geometryczna wzrostu miana (GMFI, *geometric mean fold increase*) to wzrost odpowiedzi przeciwciał (miano inhibicji hemaglutynacji) po szczepieniu w porównaniu z sytuacją przed szczepieniem. Wzrost odpowiedzi przeciwciał jest zgłaszany jako średnia geometryczna wzrostu miana przeciwciał 21 dni po szczepieniu w porównaniu z mianem przed szczepieniem

Tabela 20.
Immunogenność QIV w populacji osób dorosłych (18-60 lat)

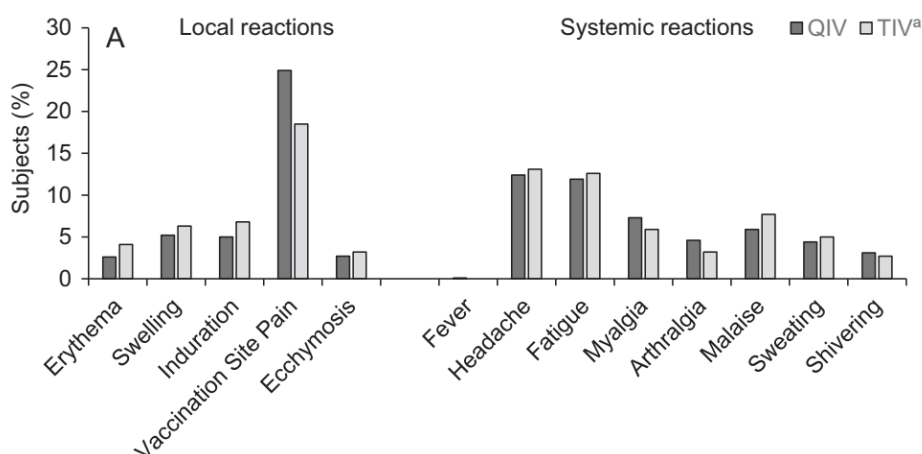
Punkt końcowy	A/H3N2	A/H1N1	B/Vic	B/Yam
Seroprotekcja [% pts]	97,8	94,6	92,8	91,6
Serokonwersja [% pts]	51,3	59,4	70,2	59,2
GMFI	6,3	7,3	11,4	6,8

Dla wszystkich czterech szczepów wirusa grypy, odsetek osób, u których stwierdzono seroprotekcję po szczepionce QIV mieścił się w zakresie od 91% do 98%, serokonwersja lub istotny wzrost miana mieściły się w zakresie od 51% do 70%, a średnie geometryczne wzrostu miana (GMFI) oznaczanego metodą HI zwiększyły się 6,3 – 11,4-krotnie w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

7.1.2.2. Bezpieczeństwo

Lokalne i systemowe zdarzenia niepożądane raportowane w ciągu 7 dni po szczepieniu (*solicited adverse events*, wytypowane wcześniej) w populacji pacjentów dorosłych (18-60 r.ż.) miały podobny charakter w grupach QIV i TIV. Większość zdarzeń charakteryzowała się łagodnym bądź umiarkowanym nasileniem. Zdarzenia systemowe występowały rzadko (<10%) z wyjątkiem bólu głowy i zmęczenia. Ból głowy był najczęściej występującym ogólnoustrojowym zdarzeniem niepożądanym, raportowanym odpowiednio przez 12,4% i 13,1% dorosłych pacjentów w grupach QIV i TIV. Lokalne zdarzenia niepożądane również występowały rzadko (<10%), za wyjątkiem bólu w miejscu podania szczepionki, który raportowano odpowiednio u 24,9% oraz 18,5% pacjentów dorosłych (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Lokalne i systemowe zdarzenia niepożądane raportowane w ciągu 7 dni po szczepieniu w populacji pacjentów dorosłych (18-60 lat)



a) Analiza łączna dla TIV.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (*unsolicited adverse events*) również była niska i porównywalna pomiędzy grupami. Odsetek pacjentów doświadczających działań niepożądanych związanych ze szczepieniem był niski w obu grupach (<1%). Obserwacja pacjentów

w grupie QIV jak i TIV wykazała korzystny długoterminowy profil bezpieczeństwa szczepionek, przy niskim odsetku występowania zarówno SAE jak i nowych chorób przewlekłych (NCI) (Tabela 21).

Tabela 21.

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w fazie immunizacji oraz podczas długoterminowej oceny bezpieczeństwa w populacji osób dorosłych (18-60 lat)

Punkt końcowy	QIV (N=768), n (%)	TIV (N=222) ^a , n (%)
Faza immunizacji do 22 po szczepieniu		
AE – dowolne (<i>unsolicited</i>)	37 (4,8)	8 (3,6)
SAE	2 (0,3)	0 (0)
AE z możliwością związku przyczynowego	4 (0,5)	2 (0,9)
AE prowadzące do zakończenia badania	0 (0)	0 (0)
Zgon	0 (0)	0 (0)
Długoterminowa ocena bezpieczeństwa (22-183 dni od szczepienia)		
SAE	10 (1,3)	4 (1,8)
Nowe choroby przewlekłe (NCI)	10 (1,3)	3 (1,4)
SAE/NCI z możliwością związku przyczynowego	0 (0)	0 (0)
AE prowadzące do zakończenia badania	1 (0,1)	0 (0)
Zgon	1 (0,1)	0 (0)

a) analiza łączna dla TIV.

7.1.2.3. Podsumowanie

Podsumowując, wyniki badania randomizowanego Van de Witte 2018 wykazały, że odpowiedź immunologiczna wywołana przez szczepionkę QIV **nie jest gorsza od odpowiedzi wywoływanej przez preparaty TIV** zawierające te same antygeny. Ponadto szczepionka QIV wywołała większą odpowiedź immunologiczną przeciwko dodatkowemu szczepowi B zawartemu tylko w szczepionce QIV w porównaniu do TIV. Profil bezpieczeństwa szczepionek QIV i TIV był porównywalny.

7.2. Etap II – przegląd parasolowy

Do przeglądu włączono w sumie 14 opracowań wtórnych, które w opinii autorów pozwalają w sposób wiarygodny ocenić skuteczność, efektywność i bezpieczeństwo szczepień ochronnych na grypę w przedmiotowej populacji.

Uwzględniono 2 opracowania w populacji ogólnej, 6 przeglądów systematycznych w populacji kobiet w ciąży, 3 w populacji pacjentów z cukrzycą, 3 wśród chorych z niewydolnością serca/chorobami sercowo-naczyniowymi oraz jedno badanie w populacji pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Opis procesu selekcji badań przedstawiono w Aneks B oraz Aneks C.

7.2.1. Populacja ogólna

Autorzy obszernego przeglądu systematycznego **Demicheli 2018** [46] przedstawili dowody na skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki przeciwko grypie w populacji osób zdrowych (w tym kobiet w ciąży) w wieku 16-65 lat przede wszystkim w oparciu o wyniki badań eksperymentalnych. Opracowanie to ma postać przeglądu kroczącego (liczne aktualizacje). Cechuje się ono wysoką jakością wykonania, natomiast same włączone badania w opinii autorów przedstawiają niską i umiarkowaną jakość.

Autorzy opracowania wskazują, że w populacji osób zdrowych szczepienie przeciw grypie z użyciem szczepionki inaktywowanej cechuje się 59% skutecznością kliniczną ($VE = vaccine\ efficacy$) w odniesieniu do redukcji zachorowań na grypę (przypadki potwierdzone). Wpływ szczepienia na wystąpienie ILI pozostaje niejasny, podobnie nie potwierdzono wpływu na ryzyko hospitalizacji z powodu grypy. Należy tutaj pamiętać, że brak wpływu na hospitalizację nie musi wcale dziwić - w badaniach uczestniczyły bowiem osoby zdrowe, nieobciążone dodatkowymi chorobami - a w ich przypadku ryzyko wystąpienia hospitalizacji jest wyjściowo stosunkowo niskie.

U osób zdrowych w wieku aktywności zawodowej w populacji zaszczepionej względem pacjentów niezaszczepionych niewielkiej redukcji może ulec także czas trwania choroby i zwolnienia lekarskiego, odsetek pacjentów, u których konieczne było przepisanie antybiotyków czy też leków ogółem – jednak różnice są na ogół minimalne. Należy się przy tym spodziewać, że różnice te obserwowane będą przede wszystkim w przypadku sezonów, w których zaproponowany skład szczepionki przez WHO będzie odpowiadał faktycznie krążącym szczepom.

Ocena bezpieczeństwa szczepień przeciwko grypie sezonowej wskazała, że u pacjentów po zaszczepieniu istnieje ryzyko wystąpienia lokalnych i systemowych działań niepożądanych. Pojawić się może tkliwość, zaczerwienie miejsca podania, a także rozdrażnienie, zmęczenie czy ból głowy. Większość zdarzeń ma jednak charakter łagodny i przejściowy. Nie wykazano natomiast, aby szczepienie sezonowe przeciw grypie w populacji zdrowych osób dorosłych prowadziło do wystąpienia SAE w tym zainicjowania chorób o podłożu autoimmunologicznym czy neurologicznym.

W kolejnym uwzględnionym przeglądzie, **Rondy 2017** [47], prowadzonym tym razem z uwzględnieniem badań obserwacyjnych (typ: *test-negative*) w prawdziwej ogólnej populacji wykazano, że szczepienie sezonowe przeciwko grypie cechuje się 51% efektywnością rzeczywistą ($VE = vaccine\ effectiveness$) w odniesieniu do redukcji hospitalizacji z powodu LCI u pacjentów w wieku 16-64 r.ż.. Przegląd co prawda cechuje się niską jakością wg skali AMSTAR2, natomiast konstrukcja włączonych do niego badań pozwala sądzić, że opracowanie przedstawia dane o co najmniej umiarkowanej jakości.

Szczegółowy opis i wyniki uwzględnionych w analizie przeglądów systematycznych w populacji ogólnej przedstawiono w Tabeli 22 oraz Tabeli 23 zaś szczegółową ocenę w skali AMSTAR2 w Aneks D.

Tabela 22.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Demicheli 2018

Demicheli 2018 [46]	
Metodyka	Omówienie
<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie w populacji zdrowych dorosłych w wieku od 16 do 65 lat</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 31 grudnia 2016 lub 1 lipca 2017 – kolejna aktualizacja przeglądu kroczącego</p> <p>Populacja: osoby zdrowe (w tym kobiety w ciąży i ich noworodki) w wieku od 16 do 65 lat</p> <p>Interwencja: Szczepienie przeciwko grypie – niezależnie od charakteru szczepionki i drogi podania</p> <p>Komparatory: Brak interwencji lub placebo</p> <p>Punkty końcowe: zachorowania na grypę i ILI, bezpieczeństwo, hospitalizacja</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT i quasi-RCT, będący aktualizacją wcześniejszych prac (w poprzednich wersjach przeglądu włączano także badania porównawcze dot. efektywności rzeczywistej)</p> <p>Źródła finansowania: Cochrane Review Support Programme</p> <p>Konflikt interesów: jeden z czterech autorów zgłosił historię współpracy z firmami farmaceutycznymi w roli konsultanta, pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów</p>	<p>Włączone badania: Przeszukano bazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, 2016, numer 12) • MEDLINE (od 01.1966 do 31.12.2016) • Embase (od 1990 do 31.12.2016) • WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, do 01.07.2017) • ClinicalTrials.gov (do 1.07.2017) <p>W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego zidentyfikowano 14 141 publikacji, z których wykluczono 13 847 pozycji na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 294 publikacje oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 184 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie były: wykorzystanie punktów końcowych opierających się tylko na wynikach testów serologicznych, brak kontroli w postaci placebo lub standardowego postępowania terapeutycznego, niewłaściwa interwencja tj. ocena skuteczności szczepionki przeciwko świńskiej grypie. Finalnie wykorzystano 137 badań do przygotowania jakościowej syntezy wyników, zaś 120 badań zostało zawartych w kumulacji ilościowej (metaanalizie).</p> <p>Ograniczenia włączonych badań: Jedynie 16% badań włączonych (22/137) uznano za obciążone niskim ryzykiem błędu systematycznego, 17,5% (24/137) zostały uznane za obciążone wysokim ryzykiem błędu zaś pozostałe 66,4 % (91/137) uznano za niejasne. W kategorii utajenia procesu randomizacji: 21 badań (28,4%) miało niskie ryzyko błędu systematycznego, 7 (9,5%) wysokie oraz 46 (62,2%) niepewne. W przypadku oceny procesu zaślepienia: 17 badań (23%) przypisano do kategorii niskiego ryzyka błędu systematycznego, 3 (4,1%) do wysokiego ryzyka i 54 (73%) do niepewnego. Dla niekompletnych danych dla punktów końcowych: 64 (86,5%) badań zakwalifikowano jako niejasne względu na brak wystarczających informacji o utracie pacjentów z badania. W wielu badaniach kliniczno-kontrolnych (15 z 23 (65,2%)) ustalenie ekspozycji na szczepionkę nie było w pełni wiarygodne. Jedynie dla 7 z 23 badań (30,4%) uznano, że ekspozycja na szczepionkę była obciążona niskim ryzykiem błędu. Ogólna ocena dowodów metodą GRADE wskazuje na ich jakość jako niską/umiarkowaną. 15 RCT (29%) było sponsorowanych przez firmy farmaceutyczne.</p> <p>Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych: Autorzy spodziewając się znacznej heterogeniczności badań przeprowadzili kumulację danych z użyciem modelu losowego w przypadku kluczowych punktów końcowych walidując to podejście w analizie wrażliwości z zastosowaniem modelu stałego. W analizie wrażliwości wykluczano także badania, w których zidentyfikowano wysokie ryzyko błędu kierunkowego.</p> <p>Podsumowanie autorów publikacji: Inaktywowane szczepionki mogą zmniejszyć odsetek osób dorosłych (włącznie z kobietami w ciąży), u których dojdzie do rozwoju grypy lub infekcji grypopodobnej. Wpływ szczepień inaktywowanych na liczbę dni zwolnienia z pracy lub poważne powikłania po grypie w sezonie grypowym pozostaje niepewny w tej populacji. Szczepionki mogą zwiększać ryzyko szeregu zdarzeń niepożądanych, w tym niewielkiego wzrostu gorączki, jednak są to w większości zdarzenia o charakterze łagodnym. Szczepienie przeciwko grypie nie zwiększa ryzyka SAE.</p> <p>Ocena AMSTAR2: Przegląd wysokiej jakości</p>

Demicheli 2018 [46]							
Wyniki [dla szczepionek inaktywowanych]							
Punkt końcowy	Interwencja	Liczba badań	N	Parametr	Wynik [95%CI]	VE [95%CI]	NNV [95%CI]
Populacja: zdrowi dorośli > skuteczność kliniczna							
Grypa – przypadki potwierdzone	Ogółem	25	71 221	RR	0,41 [0,36; 0,47]	59% [53%; 64%]	71 [bd]
	WHO+	15	46 444	RR	0,41 [0,34; 0,49]	59% [51%; 66%]	77 [bd]
	WHO-	7	15 068	RR	0,45 [0,34; 0,59]	55% [41%; 66%]	–
Infekcje gypopodobne	Ogółem	16	25 795	RR	0,84 [0,75; 0,95]	16% [5%; 25%]	29 [bd]
	WHO+	7	4 760	RR	0,84 [0,77; 0,91]	16% [9%; 23%]	–
	WHO-	7	20 942	RR	0,90 [0,69; 1,18]	–	–
Wizyty lekarskie	Ogółem	2	2 308	RR	0,87 [0,40; 1,89]	–	–
	WHO+	1	1 178	RR	0,58 [0,37; 0,91]	42% [9%; 63%]	–
	WHO-	1	1 130	RR	1,28 [0,90; 1,83]	–	–
Czas trwania choroby [dni]	Ogółem	3	3 133	MD	-0,21 [-0,98; 0,56]	–	–
	Ogółem	bd	bd	MD analiza wrażliwości	-0,31 [-0,54; -0,07]	–	–
	WHO+	2	2 003	MD	-0,58 [-0,85; -0,32]	–	–
	WHO-	1	1 130	MD	0,66 [0,16; 1,16]	–	–
Ile razy przepisano leki	Ogółem	2	2 308	MD	-0,01 [-0,03; 0,01]	–	–
	WHO+	1	1 178	MD	-0,02 [-0,04; -0,00]	–	–
	WHO-	1	1 130	MD	0,0 [-0,00; 0,00]	–	–
Ile razy przepisano antybiotyki	Ogółem	2	2 308	MD	-0,02 [-0,03; -0,01]	–	–
	WHO+	1	1 178	MD	-0,02 [-0,03; -0,01]	–	–
	WHO-	1	1 130	MD	-0,01 [-0,03; 0,01]	–	–
Opuszczone dni pracy	Ogółem	4	3 726	MD	-0,04 [-0,14; 0,06]	–	–

Demicheli 2018 [46]							
	Ogółem	bd	bd	MD analiza wrażliwości	-0,04 [-0,06; -0,01]		
	WHO+	3	2 596	MD	-0,09 [-0,19; 0,02]	-	-
	WHO-	1	1 130	MD	0,09 [0,00, 0,18]	-	-
Hospitalizacje	Ogółem	3	11 924	RR	0,96 [0,85; 1,08]	-	-
	WHO+	1	1 178	RR	0,0 [0,0; 0,0]	-	-
	WHO-	1	1 130	RR	2,89 [0,12; 70,68]	-	-
Przypadki grypy potwierdzone klinicznie (w badaniach, w których brak definicji)	Ogółem	3	4 259	RR	0,87 [0,72; 1,05]	-	-
	WHO+	2	2 056	RR	0,89 [0,64; 1,25]	-	-
	WHO-	1	2 203	RR	0,83 [0,69; 0,99]	17% [1%; 31%]	-
Populacja: zdrowi dorośli > bezpieczeństwo > stany w miejscu podania							
Tkliwość	Ogółem	20	35 655	RR	3,13 [2,44; 4,02]	-	-
Zaczerwienienie	Ogółem	9	29 499	RR	2,59 [1,77; 3,78]	-	-
Stwardnienie	Ogółem	3	7 786	RR	4,28 [1,25; 14,67]	-	-
Szttywność ramienia	Ogółem	1	50	RR	1,62 [0,54; 4,83]	-	-
Stany w miejscu podania- złożony PK	Ogółem	11	12 307	RR	2,44 [1,82; 3,28]	-	-
Populacja: zdrowi dorośli > bezpieczeństwo > zdarzenia systemowe							
Ból mięśni	Ogółem	11	35 008	RR	1,74 [1,41; 2,14]	-	-
Gorączka	Ogółem	13	23 850	RR	1,55 [1,26; 1,91]	-	-
Ból głowy	Ogółem	14	35 999	RR	1,14 [0,99; 1,30]	-	-
Zmęczenie	Ogółem	12	35 788	RR	1,19 [1,05; 1,36]	-	-
Nudności/wymioty	Ogółem	4	6 315	RR	1,80 [0,65; 5,04]	-	-
Złe samopoczucie	Ogółem	3	26 111	RR	1,51 [1,18; 1,92]	-	-
Zdarzenia systemowe ogółem- złożony PK	Ogółem	6	2 128	RR	1,16 [0,87; 1,53]	-	-

Demicheli 2018 [46]							
Populacja: zdrowi dorośli > bezpieczeństwo >SAE							
Zespół Guillaina-Barrego	Szczepionka sezonowa	2 (kohortowe)	bd	RR	1,29 [0,83; 2,02]	–	–
		1 (kliniczno-kontrolne)	bd	OR	1,38 [0,18; 10,43]	–	–
Choroba demielinizacyjna (ogółem)	Szczepionka sezonowa	4 (kliniczno-kontrolne)	8 009	OR	0,96 [0,79; 1,17]	–	–
Stwardnienie rozsiane	Szczepionka sezonowa	2 (kliniczno-kontrolne)	bd	OR	0,76 [0,54; 1,08]	–	–
Zapalenie nerwu wzrokowego	Szczepionka sezonowa	2 (kliniczno-kontrolne)	bd	OR	1,03 [0,82; 1,30]	–	–
Immunologiczna plamica małopłytkowa	Szczepionka sezonowa	2 (kliniczno-kontrolne)	bd	aOR	<2 msc. 1,87 [0,43; 8,06]	–	–
		2 (kliniczno-kontrolne)	bd		<6 msc. 0,90 [0,55; 1,47]	–	–
		2 (kliniczno-kontrolne)	bd		<12 msc. 0,70 [0,47; 1,04]	–	–
		2 (kliniczno-kontrolne)	1926		<2 msc. 1,72 [0,48; 6,15]	–	–
		1 (kliniczno-kontrolne)	1065	OR	<6 msc. 0,92 [0,59; 1,43]	–	–
		1 (kliniczno-kontrolne)	1066		<12 msc. 0,72 [0,50; 1,05]	–	–
		1 (kohortowe)	223 898	OR	0,92 [0,70; 1,20]	–	–

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. Zielony – na korzyść interwencji. Pomarańczowy- wyniki nieistotne statystycznie. Czerwony- na korzyść kontroli.
 WHO+ Skład szczepionki zgodny z rekomendowanym przez WHO i dopasowany do krążących szczepów,
 WHO- Skład szczepionki zgodny z rekomendowanym przez WHO – brak informacji o dopasowaniu lub niedopasowanie szczepionki do krążących szczepów.

Tabela 23.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Rondy 2017

Rondy 2017 [47]	
Metodyka	Omówienie
<p>Cel: ocena efektywności rzeczywistej szczepień przeciwko grypie w zapobieganiu hospitalizacji z powodu LCI w różnych grupach wiekowych</p>	<p>Włączone badania: Przeszukano bazy: • MEDLINE (11.11.2016)</p>

Rondy 2017 [47]

Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od stycznia 2009 do listopada 2016

Populacja: osoby dorosłe >18 r.ż

Interwencja: szczepienie przeciwko grypie (monowalentne, TIV, QIV)

Komparatory: brak

Punkty końcowe: Hospitalizacje z powodu LCI

Metodyka: Kumulacja jakościowa badań kliniczno-kontrolnych typu *test-negative design*

Źródła finansowania: brak

Konflikt interesów: Żaden z autorów nie zgłasza konfliktu interesów

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 411 publikacji, z których wykluczono 3 004 pozycji na podstawie analizy tytułu. Pozostałe 407 abstrakty oceniono i wykluczono 320 z nich, zaś 93 pozycje oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 43 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie była niezgodność w zakresie ocenianych punktów końcowych oraz uwzględnienie populacji pediatrycznej. Finalnie, wykorzystano 50 badań do przygotowania jakościowej syntezy wyników, zaś 30 badań zostało zawartych w kumulacji ilościowej (metaanalizie).

Ograniczenia włączonych badań:

Włączone badania cechowały się umiarkowaną heterogenicznością. Badanie nie pozwala na oszacowanie wpływu szczepień w poprzednich sezonach na uzyskane wyniki.

Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych:

Autorzy spodziewając się znacznej heterogeniczności badań spowodowanej zróżnicowanym stopniem dopasowania szczepionki do krążących szczepów w poszczególnych sezonach przeprowadzili kumulację danych z użyciem modelu losowego

Podsumowanie autorów publikacji:

Wyniki przeglądu sugerują, że u osób dorosłych szczepienie przeciwko grypie może pozwolić na zmniejszenie o połowę liczby hospitalizacji związanych z potwierdzonym laboratoryjnie zakażeniem wirusem grypy.

Ocena AMSTAR2: Przegląd krytycznie niskiej jakości

Wyniki [w populacji 16-64 r.ż.]

Punkt końcowy	Interwencja	Liczba badań	VE [95%CI]
Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy ogółem	Ogółem	14	51% [44%; 58%]
	Ogółem	7	50% [38%; 62%]
Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy – szczep A(H3N2)	Szczep dopasowany	2	59% [38%; 80%]
	Szczep niedopasowany	5	46% [30%; 61%]
Hospitalizacja z powodu laboratoryjnie potwierdzonej grypy – szczep B	Ogółem	2	45% [8%; 81%]

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. Zielony – na korzyść interwencji. Pomarańczowy- wyniki nieistotne statystycznie. Czerwony- na korzyść kontroli.

7.2.2. Kobiety w ciąży

Szczególną grupą w ramach populacji ogólnej są kobiety w ciąży, gdyż zaszczepienie kobiety spodziewającej się dziecka będzie miało wpływ zarówno na nią samą, jaki i noworodka.

W najnowszym opracowaniu, **Quach 2020** [48], w którym oceniono wpływ szczepień na grypę na liczbę zachorowań na LCI wśród ciężarnych wykazano, że szczepienia sezonowe mogą prowadzić do 54%, a nawet 63% ich redukcji, co potwierdza skuteczność takiego postępowania. W przeglądzie nie zaobserwowano natomiast związku pomiędzy zaszczepieniem a występowaniem ILI. Opracowanie, w którym wykorzystano zarówno dowody eksperymentalne jak i te zgromadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, oceniono w skali AMSTAR2 jako pracę o niskiej jakości, natomiast autorzy przeglądu wskazują, że włączone przez nich prace cechują się na ogół dobrą wiarygodnością.

W pracy **Jarvis 2020** [49] autorzy ocenili z kolei wpływ szczepień na grypę wśród kobiet w ciąży na częstość LCI u ich noworodków. Podobnie jak wyżej – w oparciu zarówno o badania eksperymentalne (metaanaliza), jak i obserwacyjne (ocena opisowa) - wykazano ochronny wpływ szczepienia przy skuteczności klinicznej szczepionki na poziomie 34%. Zmniejszeniu w tej populacji uległa także częstość wizyt u lekarza lub przyjęć do szpitala z powodu grypy lub jej podejrzenia (VE = 42%). Nie zaobserwowano wpływu szczepień na częstość występowania ILI. Jakość opracowania w skali AMSTAR2 oceniono jako krytycznie niską, natomiast wiarygodność badań włączonych do przeglądu waha się od niskiej do dobrej.

Podobne wyniki uzyskano w opracowaniu **Nunes 2018** [50] – tutaj jak wcześniej – łączna metaanaliza badań eksperymentalnych i obserwacyjnych wskazuje, że szczepienie przeciwko grypie u kobiet w ciąży redukuje ryzyko LCI u ich noworodków do 6 mies. o 48% oraz redukuje ryzyko ich hospitalizacji z powodu LCI o 72%. Jakość przeglądu oceniona została na krytycznie niską, natomiast wiarygodność badań włączonych do przeglądu autorzy ocenili na wysoką (badania eksperymentalne) do niskiej (badania obserwacyjne).

Oceny skuteczności klinicznej szczepień przeciwko grypie w populacji kobiet w ciąży podjęto się także w opisanym już wcześniej przeglądzie **Demicheli 2018** [46] (patrz Rozdz. 7.2.1.). Wyniki zebrane wyłącznie z pojedynczego badania RCT jednoznacznie wskazują na skuteczność szczepień w odniesieniu do redukcji zachorowań na grypę zarówno u matki (VE = 50%), jak u noworodka (VE = 49%). Weryfikacja tych wyników w warunkach codziennej praktyki klinicznej możliwa były tylko w przypadku LCI u noworodków i potwierdziła ochronny kierunek (VE = 41%).

W pracy Demicheli 2018 [46] oceniono także wpływ szczepienia przeciw grypie u kobiety w ciąży na jej przebieg i kondycję płodu/novorodka. Autorzy wskazują, że zaszczepienie matki na grypę w trakcie ciąży jest bezpieczne dla płodu; co więcej możliwe jest działanie ochronne szczepień na płód w odniesieniu do redukcji liczby poronień oraz zgonów.

Bezpieczeństwo i wpływ szczepienia przeciwko grypie u kobiety ciężarnej na przebieg ciąży i płód/novorodka oceniano także w kolejnych dwóch przeglądach **Giles 2019** [51] oraz **Jeong 2019** [52]. Obie prace uwzględniały zarówno badania eksperymentalne i obserwacyjne jednak zastosowanie odmiennych metod kumulacji danych doprowadziło autorów do rozbieżnych wniosków. Autorzy pracy Giles 2019 [51] wykorzystując prostą metaanalizę wskazują na ochronny wpływ szczepień na przebieg ciąży (spada ryzyko porodu przedwczesnego, poronienia czy niskiej masy urodzeniowej dziecka), zaś w pracy Jeong 2019 [52], w której wykorzystano metody Bayesa tego związku nie potwierdzono. Biorąc pod uwagę wyniki opracowań wydaje się, że należy wnioskować przede wszystkim, że szczepienia u kobiet w ciąży są bezpieczne jednak nie ma jednoznacznych dowodów na ochronne działanie szczepień w odniesieniu do redukcji występowania niekorzystnych efektów zdrowotnych u ich noworodków.

Oba opracowania w skali AMSTAR2 oceniono jako prace o (krytycznie) niskiej jakości, natomiast sami autorzy opracowań wskazują, że zakwalifikowane przez nich badania cechują się w większości umiarkowaną wiarygodnością.

Szczegółowy opis i wyniki uwzględnionych w analizie przeglądów systematycznych w populacji kobiet w ciąży przedstawiono w Tabeli 24 do Tabeli 29 zaś szczegółową ocenę w skali AMSTAR2 w Aneks D.

Tabela 24.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Quach 2020

Quach 2020 [48]							
Metodyka			Omówienie				
<p>Cel: Ocena skuteczności klinicznej, efektywności rzeczywistej i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie u kobiet w ciąży</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do sierpnia 2018</p> <p>Populacja: kobiety w ciąży</p> <p>Interwencja: szczepienie przeciwko grypie</p> <p>Komparatory: brak szczepienia lub placebo</p> <p>Punkty końcowe: LCI, ILI, RI (choroby układu oddechowego; <i>respiratory infection</i>)</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań RCT oraz badań obserwacyjnych porównawczych</p> <p>Źródła finansowania: brak</p> <p>Konflikt interesów: nie zgłoszono</p>			<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE (01.08.2018) • Embase (01.08.2018) • COCHRANE (01.08.2018) • ClinicalTrials.gov (01.08.2018) <p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 407 publikacji, z których wykluczono 3 270 pozycji na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 137 publikacji oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 118 z nich, najczęstszą przyczyną wykluczenia była niezgodna populacja, niezgodny typ badania oraz brak ocenianych punktów końcowych. Finalnie, do ilościowej kumulacji wyników (metaanalizy) zakwalifikowano 18 badań.</p> <p>Ograniczenia włączonych badań:</p> <p>Ogółem jakość włączonych badań została oceniona jako dobra. W jednym badaniu nie stosowano zaślepienia pacjentów oraz ukrycia kodu alokacji, pozostałe badania zostały zakwalifikowane jako badania z niskim ryzykiem błędu systematycznego. Sześć badań kohortowych włączonych do analizy cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego, 2 badania umiarkowane ryzyko zaś 4 wysokie ryzyko. W jednym z badań grupa kontrolna została wyodrębniona z tej samej populacji co grupa badana jednak w innym okresie, ze względu na wysoki odsetek utraty pacjentów z badania. W 8/12 badań stosowano kartę szczepień aby upewnić się co do deklarowanej przez pacjentów ekspozycji na szczepienie. Utrata pacjentów z okresu obserwacji w dwóch badaniach wyniosła >20%.</p> <p>Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych: Kumulowano surowe dane, dane z dopasowaniem dodawano do kumulacji jedynie w przypadku braku danych surowych. Heterogeniczność badań oceniano z użyciem modelu losowego. Jeżeli I2 >75% heterogeniczność uznawano za znaczną i nie przeprowadzano metaanalizy.</p> <p>Podsumowanie autorów badania: Szczepienia przeciwko grypie u kobiet w ciąży są skuteczne. Należy rekomendować wykonywanie szczepień ochronnych u kobiet w ciąży, co pozwoli zapobiec 50-60% przypadkom LCI w tej populacji.</p> <p>Ocena AMSTAR2: przegląd niskiej jakości</p>				
Wyniki							
Punkt końcowy	Interwencja	Typ badania	Liczba badań	N	Parametr	Wynik [95%CI]	VE [95%CI]
LCI	Sezonowa szczepionka	RCT	4	10 123	RR	0,47 [0,31; 0,71]	54% [29%; 69%]
		RWD	2	364	OR	0,37 [0,23; 0,61]	63% [39%; 77%]
ILI	Sezonowa szczepionka	RCT	3	10 123	RR	0,94 [0,85; 1,03]	–

Quach 2020 [48]							
		RWD	5	58 589	OR	0,85 [0,68; 1,05]	–
RI	Sezonowa szczepionka	RCT	3	2577	RR	0,89 [0,75; 1,05]	–
		RWD	3	40 855	OR	0,82 [0,42; 1,61]	–

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. Zielony – na korzyść interwencji; ; Pomarańczowy- wyniki nieistotne statystycznie

Tabela 25.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Jarvis 2020

Jarvis 2020 [49]	
Metodyka	Omówienie
<p>Cel: Ocena wpływu szczepienia przeciwko grypie u kobiet w ciąży na zdrowie narodzonych dzieci</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od stycznia 1996 do października 2019</p> <p>Populacja: kobiety w ciąży z noworodkami</p> <p>Interwencja: szczepienie przeciwko grypie</p> <p>Komparatory: brak szczepienia lub placebo</p> <p>Punkty końcowe: LCI, IIL, RI, wizyty lekarskie, wizyty w szpitalu, hospitalizacje z powodu ILI oraz długoterminowa ocena dróg oddechowych - u noworodków</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań RCT oraz badań obserwacyjnych porównawczych</p> <p>Źródła finansowania: brak</p> <p>Konflikt interesów: jeden z autorów zgłasza otrzymywanie uniwersyteckiego grantu</p>	<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE, Medline in proces, Pubmed (01.01.1996 – 29.06.201 oraz 30.06.2018–31.10.2019) • Embase (01.01.1996 – 29.06.2018) • COCHRANE (01.01.1996 – 29.06.2018) • ClinicalTrials.gov (01.01.1996 – 29.06.2018) • Web of Science (01.01.1996 – 29.06.2018) <p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 7 220 publikacji, z których wykluczono 3 871 duplikatów oraz 2548 pozycji na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 52 publikacje oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 30 z nich, najczęstszą przyczyną wykluczenia była niezgodna populacja, brak ocenianych punktów końcowych. Zakwalifikowano 19 badań do przygotowania jakościowej oraz 2 badania do przygotowania ilościowej kumulacji wyników (metaanalizy).</p> <p>Ograniczenia włączonych badań: Do analizy włączono dwa badania obserwacyjne niskiej jakości. Pozostałe badania obserwacyjne oraz wszystkie badania RCT uznano za dobrej jakości. Badania cechowały się znaczną heterogenicznością. Większość badań obserwacyjnych nie uwzględniła istotnych czynników zakłócających tj. szczepienia matki po porodzie, karmienie naturalne czy szczepienie matki w poprzednich sezonach grypowych. W badaniach nie analizowano składu szczepionki oraz sparowania antygenów zawartych w szczepionce z krążącymi w danym sezonie wirusami grypy.</p> <p>Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych: Wyniki badań RCT kumulowano, w przypadku gdy badania oceniały porównywalną populację, interwencję, kontrolę oraz oceniały te same punkty końcowe. Warunkiem przeprowadzenia kumulacji była wartość $I^2 < 75\%$. Stosowano model losowy kumulacji. Do kumulacji wyników badań RCT stosowano dane bez dostosowania zaś do kumulacji badań RWD z dostosowaniem.</p> <p>Podsumowanie autorów przeglądu: Szczepienie przeciwko grypie kobiet w ciąży jest skutecznym sposobem na zredukowanie LCI oraz hospitalizacji z powodu ILI u narodzonych dzieci.</p> <p>Ocena AMSTAR2: Przegląd krytycznie niskiej jakości</p>
Wyniki	

Jarvis 2020 [49]							
Punkt końcowy	Wiek dziecka [msc.]	Typ badania	Liczba badań	N	Parametr	Wynik [95%CI]	VE [95%CI]
LCI u noworodków	<6	RCT	2	2873 vs 2869	RR	0,66 [0,50; 0,85]	34% [15%; 50%]
		RWD	6	bd	nd	5 spośród 6 badań potwierdziły ochronny wpływ szczepień	-
ILI u noworodków	bd	RCT	4	bd	nd	3 spośród 4 badań nie potwierdziły ochronnego wpływu szczepień	-
		RWD	4	bd	nd	2 spośród 4 badań nie potwierdziły ochronnego wpływu szczepień	-
Wizyty u lekarza/przyjęcia do szpitala z powodu LCI/ILI u noworodka	<6	RCT - ILI	1	bd	nd	-	42% [18%; 59%]
	<6	RWD - LCI	4	bd	nd	3 spośród 4 badań potwierdziły ochronny wpływ szczepień	-
Inne RI u noworodka	<6	RCT/RWD	4	bd	nd	Nie zaobserwowano ochronnego wpływu szczepień	-

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. Zielony – na korzyść interwencji; ; Pomarańczowy- wyniki nie istotne statystycznie.

Tabela 26.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Nunes 2018

Nunes 2018 [50]	
Metodyka	Omówienie
<p>Cel: Ocena wpływu szczepienia przeciwko grypie u kobiet w ciąży na zdrowie narodzonych dzieci</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 31.01.2017</p> <p>Populacja: kobiety w ciąży z noworodkami</p> <p>Interwencja: szczepienie przeciwko grypie</p> <p>Komparatory: brak szczepienia, inne szczepienie lub placebo</p>	<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE (31.01..2017) <p>W wyn ku wyszukiwania zidentyfikowano 764 publikacji, z których wykluczono 734 pozycje na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 31 publikacji oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 22 z nich, najczęstszą przyczyną wykluczenia był brak ocenianych punktów końcowych oraz niezgodna populacja. Zakwalifikowano 9 badań do przygotowania jakościowej i ilościowej kumulacji wyn ków (metaanalizy).</p> <p>Ograniczenia włączonych badań:</p> <p>Badania RCT były wysokiej jakości, obarczone niskim ryzykiem błędu systematycznego. Jedno badanie obserwacyjne oceniono jako bardzo niskiej jakości, pozostałe cztery oceniono jako niskiej jakości. W badaniach obserwacyjnych ocena</p>

Nunes 2018 [50]

Punkty końcowe: LCI, hospitalizacje związane z LCI – u noworodków

Metodyka: Przegląd systematyczny badań RCT i badań obserwacyjnych porównawczych

Źródła finansowania: Grant z South African Research Chairs

Konflikt interesów: nie zgłoszono

wystąpienia grypy zależała od decyzji lekarza co mogło generować błąd. W dwóch badaniach informacje o szczepieniu matki były potwierdzone słownie.

Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych: Kumulację przeprowadzono z zastosowaniem modelu losowego ze względu na heterogeniczność między badaniami

Podsumowanie autorów przeglądu: Szczepienie przeciwko grypie u kobiet w ciąży redukuje ryzyko LCI u ich noworodków do 6 mies. o 48% oraz redukuje ryzyko hospitalizacji z powodu LCI o 72% w tej populacji.

Ocena AMSTAR2: Przegląd krytycznie niskiej jakości

Wyniki						
Punkt końcowy	Badania	Wiek dziecka [msc.]	Liczba badań	N	RR [95%CI]	VE [95%CI]
LCI u noworodków	RCT	<6	4	bd	0,64 [0,52; 0,78]	36% [22%; 48%]
	RWD	<6	3	bd	0,41 [0,26; 0,64]	59% [36%; 74%]
	RCT/RWD	<6	7	bd	0,52 [0,41; 0,67]	48% [33%; 59%]
Hospitalizacje noworodków z powodu LCI	RWD	<6	4	bd	0,28 [0,13; 0,61]	72% [39%; 87%]

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. Zielony – na korzyść interwencji.

Tabela 27.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Demicheli 2018

Demicheli 2018 [46]								
Metodyka				Omówienie				
Patrz Tabela 22				Patrz Tabela 22				
Wyniki [dla szczepionek inaktywowanych]								
Punkt końcowy	Interwencja	Liczba badań	N	Parametr	Wynik [95%CI]	VE [95%CI]	NNV [95%CI]	
Populacja: kobiety w ciąży > skuteczność kliniczna								
Grypa u matki	TIV z pH1N1	1	bd	RR	0,50 [0,29; 0,86]	50% [14%; 71%]	55 [39; 198]	
Infekcje grypopodobne u matki	TIV z pH1N1	1	2 116	RR	0,96 [0,79; 1,16]	–	–	

Demicheli 2018 [46]								
Grypa u noworodka	TIV z pH1N1	1	bd	RR	0,51 [0,30; 0,88]	49% [12%; 70%]	56 [39; 230]	
Infekcje grypopodobne u noworodka	TIV z pH1N1	1	bd	RR	1,02 [0,94; 1,09]	–	–	
Populacja: kobiety w ciąży > efektywność rzeczywista								
Infekcje grypopodobne u matki	Szczepionka sezonowa	3 (kohortowe)	50 507	RR	0,54 [0,24; 1,18]	–	–	
		3 (kohortowe)	-	RR Analiza wrażliwości	0,76 [0,64; 0,89]	24% [11%; 36%]	94 [63; 205]	
		2 (kliniczno-kontrolne)	bd	OR	0,24 [0,04; 1,40]	–	–	
Infekcje grypopodobne u noworodka	Szczepionka sezonowa	2 (kohortowe)	bd	aHR	0,96 [0,90; 1,03]	–	–	
		1 (kohortowe)	bd	aRR	0,92 [0,73; 1,16]	–	–	
Laboratoryjnie potwierdzona grypa u noworodka	Szczepionka sezonowa	1 (kohortowe)	bd	aRR	0,59 [0,37; 0,94]	41% [6%; 63%]	27 [18; 185]	
Populacja: kobiety w ciąży > bezpieczeństwo > bezpieczeństwo płodu i noworodka								
Poronienie	Szczepionka sezonowa	1 (kohortowe)	bd	OR	0,60 [0,41; 0,86]	–	–	
		1 (kliniczno-kontrolne)	bd	OR	0,80 [0,36; 1,78]	–	–	
Wady wrodzone	Szczepionka sezonowa	2 (kohortowe)	bd	OR	0,55 [0,08; 3,73]	–	–	
Poród przedwczesny	Szczepionka sezonowa	6 (kohortowe)	bd	OR	0,95 [0,82; 1,10]	–	–	
		2 (kohortowe)	bd	aOR	0,93 [0,82; 1,06]	–	–	
		2 (kohortowe)	bd	HR	1,75 [0,57; 5,44]	–	–	
Zgon noworodka	Szczepionka sezonowa	1 (kohortowe)	bd	OR	0,55 [0,35; 0,88]	–	–	
Populacja: kobiety w ciąży > bezpieczeństwo >SAE								
Zespół Guillaina-Barrego	Szczepionka sezonowa	1 (kohortowe)	bd	RR	0,65 [0,03; 15,95]	–	–	
Choroby demielinizacyjne	Szczepionka sezonowa	1 (kohortowe)	223 898	OR	0,16 [0,02; 1,25]	–	–	
Immunologiczna płamica małopłytkowa	Szczepionka	1 (kohortowe)	bd	aHR	0,90 [0,68; 1,19]	–	–	

Demicheli 2018 [46]

sezonowa	1 (kohortowe)	223 898	OR	0,92 [0,70; 1,20]	–	–
----------	---------------	---------	----	-------------------	---	---

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. Zielony – na korzyść interwencji. Pomarańczowy- wyniki nieistotne statystycznie. Czerwony- na korzyść kontroli.

Tabela 28.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Giles 2019

Giles 2019 [51]

Metodyka

Omówienie

Cel: Ocena bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie u kobiet w ciąży.

Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do maja 2017

Populacja: kobiety w ciąży z noworodkami

Interwencja: szczepienie przeciwko grypie – szczepionki inaktywowane

Komparatory: brak szczepienia

Punkty końcowe: poród przedwczesny, płód zbyt mały w stosunku do wieku ciążowego, zgon płodu (w tym martwe urodzenia i spontaniczne poronienia), niska masa urodzeniowa, wady wrodzone

Metodyka: Przegląd systematyczny badań randomizowanych oraz obserwacyjnych porównawczych

Źródła finansowania: Rząd Australii

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Włączone badania:

- MEDLINE (1946-04.2017)
- Embase (1974-2017)
- COCHRANE (Numer 5/12, 05.2017)
- CENTRAL (Numer 4/12, 04.2017)
- DARE (numer 2/4, 04.2015)
- NHS Economic Evaluation (numer 2/4, 10.2016)
- SCOPUS (1823- 05.2017)

W wyn ku wyszukiwania zidentyfikowano 4 160 publikacji (3900 po usunięciu dupl katów), z których wykluczono 3729 pozycji na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 171 publikację oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 131 z nich, najczęstszą przyczyną wykluczenia były: opracowanie wtórne, badania opublikowane w formie abstraktu z niewystarczającymi danymi do obliczenia OR, brak komparatora lub komparator nie spełniający kryteriów włączenia do przeglądu. Zakwalifikowano 40 badań do przygotowania jakościowej i ilościowej kumulacji wyników (metaanalizy).

Ograniczenia włączonych badań:

Wiarygodność badań obserwacyjnych została oceniona w skali NOS: na 39 badań w 18 nie zidentyfikowano nieprawidłowości w doborze próby, 5 z nich zostały ocenione na 2/4 punktów zaś pozostałe 16 zostało ocenionych na 3/4 punktów. W większości badań uznano, że porównywane grupy są zbliżone pod względem charakterystyki, w 3 badaniach nie przyznano punktów w tej domenie a w 5 badaniach przyznano tylko 1 punkt z dwóch możliwych. Ekspozycja na badany czynnik została oceniona na 1/3 punktów w 4 badaniach a na 2/3 punktów w 17 badaniach, pozostałe badania otrzymały maksymalną liczbę punktów w tej domenie. Jakość danych w skali GRADE została oceniona jako wysoka dla punktów końcowych : niska masa urodzeniowa, martwe urodzenia, jako niska dla punktów końcowych: płód zbyt mały w stosunku do wieku ciążowego, poronienie i jako umiarkowana dla punktów końcowych: przedwczesny poród, obecność wad wrodzonych.

Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych: Dane kumulowano z zastosowaniem modelu losowego

Podsumowanie autorów przeglądu: Szczepienia u kobiet w ciąży są bezpieczne a także mogą zapobiegać przedwczesnym porodom oraz urodzeniom dzieci ze zbyt niską masą urodzeniową.

Ocena AMSTAR2: Przegląd krytycznie niskiej jakości

Wyniki

Giles 2019 [51]					
Punkt końcowy	Liczba badań	N	aOR [95%CI]	VE [95%CI]	NNV
Poród przedwczesny	10	bd	0,87 [0,78; 0,96]	13% [6%; 22%]	98
Niska masa urodzeniowa	6	bd	0,82 [0,76; 0,89]	18% [11%; 24%]	96
Wady wrodzone	7	bd	1,03 [0,99; 1,07]	–	-
Płód zbyt mały w stosunku do wieku ciążowego	10	bd	0,99 [0,94; 1,04]		
Poronienie	7	bd	0,27 [0,14; 0,52]	73% [48%; 86%]	–
Martwe urodzenia	3	bd	0,84 [0,65; 1,08]	–	-

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. Zielony – na korzyść interwencji; ; Pomarańczowy- wyniki nie istotne statystycznie

Tabela 29.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Jeong 2019

Jeong 2019 [52]	
Metodyka	Omówienie
<p>Cel: Ocena wpływu szczepienia przeciwko grypie u kobiet w ciąży na zdrowie narodzonych dzieci</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do maja 2019</p> <p>Populacja: kobiety w ciąży</p> <p>Interwencja: szczepienie przeciwko grypie</p> <p>Komparatory: bd</p> <p>Punkty końcowe: Poród przedwczesny, niska masa urodzeniowa, płód zbyt mały w stosunku do wieku ciążowego, wady wrodzone, zgon płodu</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań RCT i obserwacyjnych</p> <p>Źródła finansowania: grant z Ministerstwa Bezpieczeństwa Leków i Żywności w Korei</p>	<p>Włączone badania: MEDLINE (05.2019) Embase (05.2019) COCHRANE (05.2019) Web of Science (05.2019) SCOPUS (05.2019)</p> <p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 6 249 publikacji, z których wykluczono 2901 duplikatów oraz 3223 pozycje na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 125 publikacji oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 77 z nich, najczęstszą przyczyną wykluczenia był brak ocenianych punktów końcowych oraz brak grupy kontrolnej w badaniu. Zakwalifikowano 48 badań do przygotowania jakościowej oraz i ilościowej kumulacji wyników (metaanalizy).</p> <p>Ograniczenia włączonych badań: Nie we wszystkich badaniach raportowano jaka szczepionka była podawana, w którym trymestrze ciąży oraz w jakim sezonie. Spośród badań obserwacyjnych jakość 9 z nich została oceniona w skali NOS jako umiarkowanej jakości, pozostałe zostały uznane za badania dobrej jakości. Domeny w których badania nie uzyskały punktów do najczęściej brak odpowiedniego doboru pacjentów lub niezaślepienia ocena wyników.</p> <p>Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych: przeprowadzono metaanalizę metodą Bayesa ze względu na rzadko występujące zdarzenia. Przeprowadzono analizę wrażliwości ze względu na szczepienia przeprowadzane w sezonie grypowym oraz ze względu na dochód pastwa, w którym przeprowadzono badanie.</p>

Jeong 2019 [52]

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Podsumowanie autorów przeglądu: Nie potwierdzono ochronnego związku szczepień na grypę wśród kobiet w ciąży na występowanie niekorzystnych efektów zdrowotnych u ich noworodków.

Ocena AMSTAR2: Krytycznie niskiej jakości

Wyniki				
Punkt końcowy	Typ badania	Liczba badań	OR [95%CI]	VE [95%CI]
Poród przedwczesny	Ogółem	32	0,95 [0,74; 1,35]	–
	RCT	2	0,95 [0,79; 1,22]	–
	Kohortowe	28	0,92 [0,86; 0,98]^a	8% [2%; 14%]
	Kliniczno-kontrolne	2	0,97 [0,76; 1,44]	–
Niska masa urodzeniowa	Ogółem	17	0,93 [0,43; 2,11]	–
	RCT	2	0,93 [0,72; 1,24]	–
	Kohortowe	15	0,93 [0,86; <1,00]^a	7% [<1%; 14%]
Piód zbyt mały w stosunku do wieku ciąży	Ogółem	24	0,97 [0,25; 4,22]	–
	RCT	1	0,96 [0,48; 2,01]	–
	Kohortowe	23	0,98 [0,95; 1,00]	–
Wady wrodzone	Ogółem	19	1,03 [0,69; 1,60]	–
	RCT	1	1,03 [0,66; 1,71]	–
	Kohortowe	17	1,03 [0,96; 1,11]	–
	Kliniczno-kontrolne	1	1,02 [0,71; 1,5]	–
Martwe urodzenia	Ogółem	19	0,94 [0,56; 1,95]	–
	RCT	2	1,00 [0,69; 1,68]	–
	Kohortowe	14	0,82 [0,72; 0,93]	18% [7%; 28%]
	Kliniczno-kontrolne	3	1,08 [0,72; 1,83]	–

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. Zielony – na korzyść interwencji; ; Pomarańczowy- wyniki nieistotne statystycznie; a) Po dostosowaniu do poziomu dochodów państwa – wynik NS

7.2.3. Populacja pacjentów z cukrzycą

Odnaleziono 3 opracowania systematyczne, w których przedstawiono wnioski dotyczące skuteczności szczepień na grypę w populacji pacjentów z cukrzycą w wieku od 18 do 64 r.ż.

We wszystkich pracach (Dos Santos 2018 [53], Casanova 2016 [54], Remschmidt 2015 [55]) wskazuje się, że w tak zdefiniowanej subpopulacji szczepienia na grypę może prowadzić do redukcji ryzyka hospitalizacji, choć dane są w tym przypadku ograniczone (większość badań dotyczy bowiem populacji starszych pacjentów z cukrzycą). Analizując je trzeba jednak pamiętać, że cukrzyca należy do czynników ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji oraz powikłań pogrypowych. Pacjenci z cukrzycą częściej również niż osoby z populacji ogólnej trafiają na oddział szpitalny – może być to spowodowane nie tylko objawami ze strony układu oddechowego, ale także zaostrzeniem samej choroby podstawowej czy w wyniku zagrożenia epizodem sercowo-naczyniowym lub mózgowo-naczyniowym. Mimo pewnych ograniczeń, skuteczność szczepień w stosunku do redukcji hospitalizacji w tej populacji (cukrzyca, wiek 18-64) szacuje się na 28% do nawet 72% - w zależności od definicji punktu końcowego. Wpływ na śmiertelność pozostaje przy tym niejasny. Skuteczność szczepień w tej grupie nie została oceniona względem zapadalności na LCI czy ILI.

Jakość prac w skali AMSTAR2 była zróżnicowana – od krytycznie niskiej do wysokiej. Autorzy przeglądów wskazują natomiast, że włączone przez nich prace cechowały się raczej niską wiarygodnością.

Szczegółowy opis i wyniki uwzględnionych w analizie przeglądów systematycznych w populacji pacjentów z cukrzycą przedstawiono w Tabeli 30 do Tabeli 32 zaś szczegółową ocenę w skali AMSTAR2 w Aneks D.

Tabela 30.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Dos Santos 2018

Dos Santos 2018 [53]					
Metodyka	Omówienie				
<p>Cel: Ocena skuteczności, efektywności rzeczywistej i bezpieczeństwa szczepień na grypę u pacjentów z cukrzycą</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od stycznia 2000 do marca 2017</p> <p>Populacja: pacjenci z T1DM lub T2DM</p> <p>Interwencja: szczepienie przeciwko grypie</p> <p>Komparatory: szczepienie u osób zdrowych lub brak szczepienia</p> <p>Punkty końcowe: serokonwersja, VE, śmiertelność, hospitalizacje</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań RCT, nRCT, oraz badań obserwacyjnych porównawczych</p> <p>Źródła finansowania: GlaxoSmithKline Biological SA</p> <p>Konflikt interesów: 3 autorów jest pracownikami GlaxoSmithKline</p>	<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, 01.01.2000-06.03.2017) • MEDLINE (01.01.2000-06.03.2017) • Embase (01.01.2000-06.03.2017) <p>W wyn ku wyszukiwania zidentyfikowano 2 393 publikacje, z których wykluczono 589 pozycji na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 75 publikacji oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 60 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie były: opracowania wtórne, publikacje w formie abstraktów oraz opracowania dotyczące innej tematyki niż analizowana. Zakwalifikowano 15 badań do przygotowania jakościowej syntezy wyników.</p> <p>Ograniczenia włączonych badań: Ograniczenia wynikały z niskiej jakości badań włączonych oraz braku opisu jak obliczano wielkość próby badanej, różnice w charakterystykach wyjściowych populacji, możliwe błędy przy nadawaniu kodu diagnostycznego choroby, brak wyników specyficznych dla grypy oraz retrospektywny charakter badań.</p> <p>Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych: Nie przeprowadzono kumulacji</p> <p>Podsumowanie: Szczepienie na grypę obniża ryzyko śmiertelności ogółem, zwłaszcza u osób w wieku >65 lat. Przyczynia się także do zmniejszenia liczby hospitalizacji oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji osób w wieku 18–64 lata.</p> <p>Ocena AMSTAR2: Przegląd niskiej jakości</p>				
Wyniki					
Punkt końcowy	Populacja	Liczba badań	N	IRR [95%CI]	VE [95%CI]
Śmiertelność	18–64	1	439	bd	24% [-706; 93]
	≥18	1	1753	bd	58% [13; 80]
Hospitalizacje ogółem	18–64	1	439	bd	70% [39%; 85%]
	≥18	1	1753	bd	54% [26%; 71%]
	18–64	1	70 380 pacjentolat	0,72 [0,68; 0,76]	bd

Dos Santos 2018 [53]					
Hospitalizacje z powodu zapalenia płuc				0,57 [0,46; 0,72]	bd
Hospitalizacje z powodu ILI				0,99 [0,97; 1,01]	bd
Hospitalizacje z powodu zawału serca		1	>100 000 pacjentolat	0,78 [0,65; 0,93]	Bd
Hospitalizacje z powodu niewydolności serca	Pacjenci z cukrzycą typu 2 ogółem	1	>100 000 pacjentolat	0,83 [0,74; 0,93]	bd
Hospitalizacje z powodu zapalenia płuc/grypy		1	>100 000 pacjentolat	0,75 [0,68; 0,82]	bd
Hospitalizacje z powodu udaru		1	>100 000 pacjentolat	0,82 [0,67; 1,00]	bd
Hospitalizacje z powodu grypy, zapalenia płuc, lub ARI zawału serca, udaru, niewydolności serca lub zaostrzenia cukrzycy	Pacjenci w wieku 18–64 lata	1	bd	–	70% [39%; 85%]

IR- Incidence Rate; IRR- Incidence Rate Ratio. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. Zielony – na korzyść interwencji. Pomarańczowy- wyniki nieistotne statystycznie

Tabela 31.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Casanova 2016

Casanova 2016 [54]	
Metodyka	Omówienie
<p>Cel: Ocena błędów systematycznego w badaniach efektywności rzeczywistej szczepienia przeciwko grypie u osób z cukrzycą</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1997 –2013</p> <p>Populacja: pacjenci z cukrzycą T1DM lub T2DM (4/7 badań populacje stanowią pacjenci >65 r.ż.)</p> <p>Interwencja: sezonowa szczepionka przeciwko grypie</p> <p>Komparatory: brak szczepienia lub placebo</p> <p>Punkty końcowe: śmiertelność ogółem, hospitalizacje</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych</p> <p>Źródła finansowania:</p> <p>Konflikt interesów: Nie zgłoszono</p>	<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Central Register of Controlled Trials (16. 01.2015) • MEDLINE (16.01.2015) • Embase (16.01.2015) • Przeszukanie szarej literatury (SIGLE, NHS EED) <p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 725 publikacji, z których wykluczono 605 pozycji na podstawie analizy tytułu oraz 85 pozycji na podstawie abstraktu. Pozostałe 34 publikacje oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 28 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie były: brak danych w populacji pacjentów z cukrzycą, brak danych odnośnie skuteczności szczepień. Zakwalifikowano 7 badań do przygotowania jakościowej syntezy wyników.</p> <p>Ograniczenia włączonych badań: Ograniczeniem badań włączonych są błędy wynikające z bardzo szerokiej definicji punktów końcowych dotyczących przyczyn hospitalizacji, błędów selekcji wynikających z tendencji do szczepienia się osób zdrowszych, co może prowadzić do przeszacowania efektu. Ograniczeniem jest również występowanie czynników zakłócających tj. szczepienie przeciwko pneumokokom. Jedynie w dwóch badaniach uwzględniono stopień zaawansowania cukrzycy oraz chorób współistniejących na częstość szczepień, w pozostałych badaniach wyniki mogą być obciążone błędem stronniczości wynikającym ze szczepienia osób z większą liczbą pow. kł. Błąd detekcji mógł wpłynąć na wyniki badań, w których autorzy korzystali z baz danych raportujących zdarzenia w oparciu o kody diagnostyczne, zwłaszcza w przypadku gdy te klasyfikowane były jedynie na podstawie występujących objawów bez</p>

Casanova 2016 [54]

potwierdzenia za pomocą odpowiednich testów.

Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych: Nie przeprowadzono kumulacji danych

Podsumowanie autorów przeglądu:

Szczepienie przeciwko grypie w populacji pacjentów w wieku 18–64 lata z cukrzycą może prowadzić do zmniejszonego ryzyka hospitalizacji jednak dowody w tej populacji są mocno ograniczone.

Ocena AMSTAR2: Przegląd krytycznie niskiej jakości

Wyniki [w populacji 18-65 r.ż.]

Punkt końcowy	Liczba badań	VE [95%CI]
Śmiertelność ogółem	1	26% [-760; 93]
Hospitalizacje ogółem	1	28% [24%; 32%]
Hospitalizacje z powodu zapalenia płuc/ grypy	1	43% [28%; 54%]
Hospitalizacje z powodu zapalenia płuc, ARI, zapalenia oskrzeli leczonego prednisonem, rozedmy płuc, astmy, zawału serca, zastoinowej niewydolności serca, udaru, zaostrzenia cukrzycy lub zgonu	1	72% [46%; 85%]
Hospitalizacje z powodu zapalenia płuc, ARI, zapalenia oskrzeli leczonego prednisonem, rozedmy płuc, astmy, zawału serca, zastoinowej niewydolności serca, udaru lub zaostrzenia cukrzycy	1	70% [39%; 85%]
Hospitalizacje z powodu ILI	1	1% [-1; 3]

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. Zielony – na korzyść interwencji. Pomarańczowy- wyniki nieistotne statystycznie

Tabela 32.

Charakterystyka i wyniki przeglądu Renschmidt 2015

Renschmidt 2015 [55]

Metodyka	Omówienie
<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie u pacjentów z cukrzycą</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do listopada 2014</p> <p>Populacja: pacjenci z cukrzycą T1DM lub T2DM</p> <p>Interwencja: szczepienie przeciwko grypie</p>	<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, 25.11.2014) • MEDLINE (25.11.2014) • Embase (25.11.2014) • ClinicalTrial.gov (25.11.2014) <p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 1 444 publikacje, z których wykluczono 1 320 pozycji na podstawie analizy tytułu</p>

Renschmidt 2015 [55]

Komparatory: bd

Punkty końcowe: śmiertelność ogółem, hospitalizacje z powodu grypy lub zapalenia płuc, hospitalizacje ogółem, ILI, leczenie na oddziale intensywnej terapii, niewydolność oddechowa

Metodyka: Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych

Źródła finansowania: bd

Konflikt interesów: Nie zgłoszono

oraz 64 pozycje na podstawie analizy abstraktu. Pozostałe 60 publikacji oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 49 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie były: brak punktów końcowych odnoszących się do skuteczności szczepień w populacji pacjentów z cukrzycą, opracowania wtórne. Zakwalifikowano 11 badań obserwacyjnych do przygotowania jakościowej syntezy wyników.

Ograniczenia włączonych badań:

W 6 badaniach kohortowych raportowano 8 punktów końcowych z czego w dwóch badaniach ryzyko błędu systematycznego w odniesieniu do śmiertelności i hospitalizacji lub zgonu było niskie. W pozostałych punktach końcowych raportowanych w badaniach kohortowych ryzyko błędu systematycznego było wysokie. W 5 badaniach kliniczno-kontrolnych raportowano wyniki dla 18 punktów końcowych, z czego w przypadku 6 stwierdzono wysokie ryzyko błędu systematycznego a w pozostałych 12 niskie. W populacji pacjentów w wieku produkcyjnym ryzyko błędu systematycznego było wysokie dla hospitalizacji ogółem zaś niskie dla hospitalizacji z powodu grypy lub zapalenia płuc oraz ILI. W 7/11 badań wpływ czynników zakłócających był prawdopodobny. Wykazano, iż pacjenci szczepieni mieli więcej chorób współistniejących.

Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych: Autorzy spodziewając się znacznej heterogeniczności stosowali model losowy do kumulacji danych. Kumulowano zarówno dane surowe jak i z dostosowaniem do wieku, płci i chorób współistniejących jeżeli takie były raportowane w badaniu

Podsumowanie autorów przeglądu:

W populacji osób dorosłych w wieku produkcyjnym obciążonych cukrzycą szczepienie przeciwko grypie okazało się skuteczne jedynie w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka hospitalizacji ogółem oraz z powodu grypy lub zapalenia płuc (jakość dowodów: niski), natomiast nie stwierdzono wpływu na pozostałe punkty końcowe.

Ocena AMSTAR2: Przegląd wysokiej jakości

Wyniki [w populacji 18-65 r.ż.]			
Punkt końcowy	Liczba badań	OR [95%CI]	VE [95%CI]
Śmiertelność ogółem	1	0,46 [0,11; 1,89]	–
	1	0,76 [0,07; 8,06] ^a	–
Hospitalizacje ogółem	2	0,32 [0,19; 0,54]	68% [46%; 81%]
	3	0,42 [0,19; 0,94]^a	58% [6%; 81%]
Hospitalizacje z powodu zapalenia płuc/grypy	1	0,57 [0,46; 0,72]^a	43% [28%; 54%]
ILI	1(kohortowe)	0,76 [0,50; 1,15]	–
	1 (kliniczno-kontrolne)	0,99 [0,97; 1,01] ^a	–

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. Zielony – na korzyść interwencji; Pomarańczowy- wyniki nie istotne statystycznie

a) Wartość skorygowana

7.2.4. Populacja pacjentów z wysokim ryzykiem CVD

W przypadku subpopulacji pacjentów z niewydolnością serca bądź chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie nie odnaleziono opracowań, w których oceniano by skuteczność szczepień przeciwko grypie wyłącznie w populacji poniżej 65 r.ż. W związku z powyższym, do analizy zakwalifikowano 3 opracowania (Rodrigues 2019 [56], Poudel 2019 [57], Le Bras 2017 [58]), w których włączano badania, w których średnia wieku oscylowała wokół 60-70 lat.

Podobnie jak w przypadku badań w populacji z cukrzycą obserwowano dużą zgodność pomiędzy autorami opracowań – wykazano, że szczepienie przeciwko grypie u pacjentów z niewydolnością serca lub chorobą sercowo-naczyniową prowadzi do redukcji śmiertelności ogółem oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych ze skutecznością/efektywnością na poziomie 50-56%. U pacjentów poddanych szczepieniu spada również ryzyko wystąpienia MACE (skuteczność/efektywność szczepionki: 43-54%) oraz hospitalizacji.

Opracowania cechowały się (krytycznie) niską oceną jakości w skali AMSTAR2. Autorzy opracowań wskazują przy tym, że ze względu na liczne zidentyfikowane ograniczenia włączonych prac nie da się jednoznacznie ocenić korzyści szczepień na grypę w populacji osób dorosłych ze zdiagnozowaną chorobą serca. Jednak ze względu na potencjalną korzyść oraz dobry profil bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie powinny być rekomendowane w analizowanej populacji.

Szczegółowy opis i wyniki uwzględnionych w analizie przeglądów systematycznych w populacji pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi przedstawiono w Tabela 33 do Tabela 35 zaś szczegółową ocenę w skali AMSTAR2 w Aneks D..

Tabela 33.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Rodrigues 2019

Rodrigues 2019 [56]			
Metodyka	Omówienie		
<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie u pacjentów z niewydolnością serca</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do grudnia 2018</p> <p>Populacja: pacjenci z niewydolnością serca (średni wiek w badaniach 62–75 lat)</p> <p>Interwencja: szczepienie przeciwko grypie</p> <p>Komparatory: brak szczepienia</p> <p>Punkty końcowe: śmiertelność ogółem, śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, śmiertelność z powodu niewydolności serca, hospitalizacje z powodu niewydolności serca, długość hospitalizacji, arytmia.</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań eksperymentalnych i obserwacyjnych porównawczych</p> <p>Źródła finansowania: brak</p> <p>Konflikt interesów: trzech autorów zgłosiło historię współpracy z firmami farmaceutycznymi w roli konsultantów</p>	<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, 12.2018) • MEDLINE (12.2018) • Embase (12.2018) • PsycINFO (12.2018) <p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 414 publikacji, z których wykluczono 358 pozycji na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 46 publikacji oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 38 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie były: brak punktów końcowych odnoszących się do skuteczności szczepień w populacji pacjentów z niewydolnością serca, nieodpowiednio zaprojektowane badania, nieodpowiednia populacja. Zakwalifikowano 8 badań przygotowania jakościowej syntezy wyników oraz 7 z nich do ilościowej syntezy (metaanalizy).</p> <p>Ograniczenia włączonych badań: Większość badań charakteryzowała się bardzo niską oceną dowodów w skali GRADE oraz wysokim ryzykiem błędu systematycznego. Ryzyko błędu systematycznego wg. narzędzia ROBINS-I było umiarkowane w 2 badaniach oceniających śmiertelność oraz wysokie w pozostałych 4 badaniach. Badania oceniające śmiertelność sercowo-naczyniową cechowały się dużym ryzykiem błędu systematycznego, jedno z badań oceniających hospitalizacje ogółem miało umiarkowane ryzyko błędu systematycznego a drugie badanie wysokie. Nawracające hospitalizacje z powodu niewydolności serca były obarczone umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego. Pozostałe wyniki cechowały się wysokim ryzykiem błędu systematycznego. W dwóch badaniach pacjenci sami zgłaszali czy zostali zaszczepieni czy nie, co może być związane z ryzykiem błędu wykonania. W żadnym z badań nie podano jaką stosowano szczepionkę ani w jakiej dawce.</p> <p>Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych: Zastosowano kumulację danych z użyciem modelu losowego. Przeprowadzono analizę wrażliwości w odniesieniu do czasu obserwacji.</p> <p>Podsumowanie autorów przeglądu: W populacji osób dorosłych szczepienie przeciwko grypie istotnie zmniejsza śmiertelność w populacji pacjentów z niewydolnością serca (bardzo niska jakość dowodów).</p> <p>Ocena AMSTAR2: Przegląd niskiej jakości</p>		
Wyniki			
Punkt końcowy	Liczba badań	N	HR [95%CI]
Śmiertelność ogółem	6	179 158	0,83 [0,76; 0,91]
Śmiertelność z przyczyn sercowo-	2	134 704	0,92 [0,73; 1,15]

Rodrigues 2019 [56]			
naczyniowych			
Hospitalizacje ogółem	2	37 401	1,01 [0,92; 1,11]
Hospitalizacje z powodu niewydolności serca	1	656	0,69 [0,55; 0,86]
Nawracające hospitalizacje z powodu niewydolności serca	1	656	0,30 [0,18; 0,51]
Terapia z użyciem kardiowertera-defibrylatora	1	bd	0,38 [0,06; 2,44]
Arytmia komorowa	1	3 495	1,03 [0,88; 1,21]

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. Zielony – na korzyść interwencji; Pomarańczowy- wyniki nieistotne statystycznie

Tabela 34.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Poudel 2019

Poudel 2019 [57]	
Metodyka	Omówienie
<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie u pacjentów z niewydolnością serca</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: styczeń 2000 do kwiecień 2018</p> <p>Populacja: pacjenci z niewydolnością serca (średni wiek w badaniach 60–76 lat)</p> <p>Interwencja: szczepienie przeciwko grypie</p> <p>Komparatory: brak szczepienia</p> <p>Punkty końcowe: śmiertelność ogółem, hospitalizacje z powodu niewydolności serca</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych</p> <p>Źródła finansowania: bd</p> <p>Konflikt interesów: jeden autor zgłosił historię współpracy z firmami farmaceutycznymi w roli konsultanta, dwóch autorów było pracownikami firmy Sanofi-Aventis w trakcie powstawania publikacji</p>	<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE (01.2000–12.2018) • Embase (01.2000–12.2018) <p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 462 publikacje, z których wykluczono 528 duplikatów oraz 260 publikacji w języku innym niż angielski oraz 2 654 pozycje wykluczono na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 20 publikacji oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 12 z nich. Najczęstszą przyczyną wykluczenia na tym etapie były: brak punktów końcowych odnoszących się do skuteczności szczepień w populacji pacjentów z niewydolnością serca. Zakwalifikowano 8 badań do przygotowania jakościowej analizy wyników. Do metaanalizy zakwalifikowano 4 badania raportujące śmiertelność oraz 2 badania raportujące hospitalizację.</p> <p>Ograniczenia włączonych badań: Niewielka próba w badaniach co zmniejsza moc wnioskowania. Znaczna heterogeniczność wyników. Możliwy wpływ czynników zakłócających zwłaszcza w odniesieniu do stopnia zaawansowania choroby. Jedynie w dwóch badaniach raportowano stopień zaawansowania choroby serca definiowany jako frakcja wyrzutowa lub klasa NYHA. W dwóch badaniach populację stanowili pacjenci z niewydolnością serca oraz przewlekłą chorobą serca.</p> <p>Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych: Model efektów losowych DerSimonian i Laird był używany do kumulacji danych ze względu na spodziewaną heterogeniczność w badaniach włączonych</p> <p>Podsumowanie:</p>

Poudel 2019 [57]

W populacji osób dorosłych szczepienie przeciwko grypie istotnie zmniejsza śmiertelność w populacji pacjentów z niewydolnością serca.

Ocena AMSTAR2: Przegląd krytycznie niskiej jakości

Wyniki

Punkt końcowy	Populacja	Liczba badań	N	HR [95%CI]
Śmiertelność ogółem	Pacjenci z niewydolnością serca w ostatnim roku	4	bd	0,69 [0,51; 0,87]
Śmiertelność ogółem w sezonie grypowym	Pacjenci z niewydolnością serca w ostatnim roku	2	6 338	0,49 [0,30; 0,69]
Śmiertelność ogółem poza sezonem grypowym	Pacjenci z niewydolnością serca w ostatnim roku	2	bd	0,79 [0,68; 0,89]
Śmiertelność ogółem	Pacjenci z niewydolnością serca w wywiadzie, bez stwierdzonej choroby przewlekłej serca	2	bd	0,81 [0,70; 0,92]
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	Pacjenci z niewydolnością serca w ostatnim roku	2	9 055	0,62 [0,00; 1,23]
Hospitalizacje ogółem	Pacjenci z niewydolnością serca w ostatnim roku	1	bd	IRR = 0,96 [0,95; 0,98]
	Pacjenci z niewydolnością serca w ostatnim roku	1	bd	1,07 [0,97; 1,18]
Hospitalizacje z powodów sercowo naczyniowych	Pacjenci z niewydolnością serca w ostatnim roku	1	59 202	IRR =0,73 [0,71; 0,76]
Hospitalizacje z powodów sercowo-naczyniowych w sezonie grypowym	Pacjenci z niewydolnością serca w ostatnim roku	1	5 048	0,84 [0,76; 0,93]
Hospitalizacje z powodów sercowo-naczyniowych poza sezonem grypowym	Pacjenci z niewydolnością serca w ostatnim roku	1	5 048	1,04 [0,91; 1,18]

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. Zielony – na korzyść interwencji; Pomarańczowy- wyniki nieistotne statystycznie

Tabela 35.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Le Bras 2017

Le Bras 2017 [58]

Metodyka	Omówienie
<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-</p>	<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE (02.2016) • Embase (02.2016)

Le Bras 2017 [58]

naczyniowego

• COCHRANE (02.2016)

Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do lutego 2016

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 452 publikacji, z których wykluczono 301 pozycji na podstawie analizy tytułu i abstraktu. Pozostałe 44 publikacje oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 34 z nich, najczęstszą przyczyną wykluczenia był brak ocenianych punktów końcowych oraz niezgodna populacja. Zakwalifikowano 10 badań do przygotowania analizy jakościowej.

Populacja: pacjenci z niewydolnością serca (średni wiek 60–73 lata)**Ograniczenia włączonych badań:**

Ograniczeniem jest niewieka próba w badaniach co zmniejsza moc wnioskowania oraz niewielka liczba raportowanych zdarzeń a także różnica w definicjach punktów końcowych w poszczególnych badaniach. Większość badań charakteryzowała się bardzo niską lub niską oceną dowodów w skali GRADE.

Interwencja: szczepienie przeciwko grypie**Komparatory:** brak szczepienia lub placebo**Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych:** Nie przeprowadzono kumulacji danych.**Punkty końcowe:** śmiertelność ogółem, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, MACE**Podsumowanie autorów przeglądu:**

Ze względu na ograniczenia przeglądu nie da się ocenić korzyści szczepień na grypę w populacji osób dorosłych ze zdiagnozowaną chorobą serca. Jednak ze względu na potencjalną korzyść oraz dobry profil bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie powinny być rekomendowane w analizowanej populacji. Metaanaliza wykazała, że szczepienie przeciwko grypie zmniejsza ryzyko śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 50% w populacji obciążonej już chorobą układu sercowo-naczyniowego. Szczepienie przeciwko grypie redukuje także ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo naczyniowych (MACE) o 43%, zaś w subpopulacji pacjentów z niedawno przebyłym ostrym zespołem wieńcowym o 54%.

Metodyka: Przegląd systematyczny badań RCT, badań obserwacyjnych oraz przeglądów systematycznych z metaanalizą**Źródła finansowania:** brak**Ocena AMSTAR2:** Przegląd krytycznie niskiej jakości**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

Wyniki

Punkt końcowy	Populacja	Ob. [msc.]	Typ badań	Liczba badań	N	Parametr	Wynik [95%CI]	VE [95%CI]	NNV
Udar lub przemijający napad niedokrwienny	CVD w wywiadzie	bd	Kliniczno-kontrolne	1	740	OR	0,47 [0,29; 0,76]	53% [24%; 71%]	–
							0,45 [0,26; 0,76]a	55% [24%; 74%]	–
MACE	CVD w wywiadzie	bd	Kohortowe	1	10 108	HR	1,08 [0,63; 1,86]	–	–
Zawał serca	CVD w wywiadzie	bd	Kohortowe	1	10 108	HR	1,67 [0,40; 6,97]	–	–
Udar niedokrwienny	CVD w wywiadzie	bd	Kohortowe	1	10 108	HR	0,95 [0,51; 1,78]	–	–
Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych	Choroba wieńcowa w wywiadzie	6	RCT	1	301	RR	0,25 [0,07; 0,86]	75% [14%; 93%]	–
	Choroba	12	RCT	1	301	RR	0,34 [0,17; 0,71]	66% [29%; 83%]	–

Le Bras 2017 [58]

	wieńcowa w wywiadzie								
	Choroba wieńcowa w wywiadzie	12	RCT	1	658	HR	1,06 [0,15; 7,56]	–	–
	Ostry zespół wieńcowy	bd	RCT	1	439	HR	0,39 [0,14; 1,12]	–	–
	Ostry zespół wieńcowy	10–12	Przegląd systematyczny	bd	815	RR	0,44 [0,17; 1,15]	–	–
	Ostry zespół wieńcowy	10–12	Przegląd systematyczny	bd	350	RR	0,46 [0,04; 5,20]	–	–
	Stabilna choroba wieńcowa	10–12	Przegląd systematyczny	bd	840	RR	brak różnic	–	–
	Stabilna dławica piersiowa	10-12	Przegląd systematyczny	bd	602	RR	0,35 [0,07; 1,73]	–	–
	CVD w wywiadzie	10–12	Przegląd systematyczny	4	1 655	RR	0,50 [0,27; 0,95]	50% [5%; 73%]	–
	CVD w wywiadzie	10–12	Przegląd systematyczny	4	1682	RR	0,44 [0,26; 0,76]	56% [24%; 74%]	35
MACE	Choroba wieńcowa w wywiadzie	6	RCT	1	301	RR	0,50 [0,29; 0,85]	50% [15%; 71%]	–
	Choroba wieńcowa w wywiadzie	12	RCT	1	301	RR	0,59 [0,40; 0,86]	41% [0,14; 0,60]	–
	Choroba wieńcowa w wywiadzie	12	RCT	1	658	HR	0,54 [0,24; 1,21]	–	–
	Ostry zespół wieńcowy	bd	RCT	1	439	HR	0,70 [0,57; 0,86]	30% [14%; 43%]	–
	Ostry zespół wieńcowy	bd	RCT	1	439	HR	0,67 [0,51; 0,86]c	33% [14%; 49%]	–
	Pacjenci z zawałem serca w	6	RCT	1	bd	RR	0,42 [0,21; 0,83]	58% [17%; 79%]	–

Le Bras 2017 [58]									
	wywiadzie								
	Ostry zespół wieńcowy	10–12	Przeгляд systematyczny	bd	815	RR	0,46 [0,33; 0,64]	54% [36%; 67%]	–
	Stabilna choroba wieńcowa	10–12	Przeгляд systematyczny	bd	840	RR	brak różnic	-	–
	CVD w wywiadzie	10–12	Przeгляд systematyczny	4	1 655	RR	0,57 [0,41; 0,79]	43% [21%; 59%]	14
Złożony PK: MACE lub hospitalizacje z powodu zawału serca	CVD w wywiadzie	12	RCT	1	658	RR	0,54 [0,29; 0,99]	46% [1%; 71%]	–

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. Zielony – na korzyść interwencji; ; Pomarańczowy- wyniki nieistotne statystycznie

- a) Analiza z dopasowaniem ze względu na nadciśnienie, spożywanie alkoholu w dużych ilościach, uprawianie sportu.,
 b) Analiza z dostosowaniem ze względu na wiek, płeć, leczenie nadciśnienia w wywiadzie, rok.
 c) Analiza z dostosowaniem ze względu na wiek, płeć, poziom kreatyniny w osoczu, leczenie ACE, rewaskularyzację naczyń wieńcowych.

7.2.5. Populacja pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek

W populacji pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (*End Stage Renal Disease*; ESRD) odnaleziono wyłącznie pojedyncze opracowanie wtórne, które zbiera dotychczasowe doniesienia dotyczące skuteczności szczepień na gripę sezonową.

W opracowaniu Remschmidt 2014 [59] autorzy wskazując na niską jakość odnalezionych dowodów podkreślają, że biorąc pod uwagę wysoki wskaźnik zagrożenia zdrowia u tych pacjentów, nawet niska skuteczność szczepionki jest podstawą do zalecenia corocznych szczepień przeciw grypie u pacjentów z ESRD.

U pacjentów z ESRD szczepienie sezonowe może zredukować śmiertelność z dowolnej przyczyny (VE = 23%) oraz z powodów sercowo-naczyniowych (VE = 16%). Przypuszcza się, że u osób zaszczepionych spadnie także ryzyko przyjęcia na oddział intensywnej terapii (VE = 62%), co znaczy, że infekcja będzie przebiegała mniej burzliwie. Potwierdzono również niewielką skuteczność szczepionki przeciwko grypie w odniesieniu do zapobiegania ILI (VE = 7%).

Szczegółowy opis i wyniki uwzględnionego w analizie przeglądu systematycznego w populacji pacjentów z ESRD przedstawiono w Tabeli 36 zaś szczegółową ocenę w skali AMSTAR2 w Aneks D.

Tabela 36.
Charakterystyka i wyniki przeglądu Remschmidt 2014

Remschmidt 2014 [59]					
Metodyka	Omówienie				
<p>Cel: Ocena skuteczności klinicznej, efektywności rzeczywistej i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD)</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do maja 2014</p> <p>Populacja: pacjenci z ESRD (średni wiek pacjentów >40 r.ż.)</p> <p>Interwencja: szczepienie przeciwko grypie</p> <p>Komparatory: brak szczepienia lub placebo</p> <p>Punkty końcowe: Śmiertelność ogółem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z powodu infekcji, hospitalizacje, hospitalizacje z powodu grypy/zapalenia płuc, hospitalizacje z powodu infekcji wirusowych/.bakteryjnych/sepsy, hospitalizacje z powodu infekcji dróg oddechowych, przyjęcia na oddział intensywnej terapii, ILI</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań RCT i obserwacyjnych porównawczych</p> <p>Źródła finansowania: brak danych</p> <p>Konflikt interesów: nie zgłoszono</p>	<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE (07.05.2014) • Embase (07.05.2014) • COCHRANE (07.05.2014) • DARE (07.05.2014) • ClinicalTrials.gov (07.05.2014) <p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 1 541 publikacji, z których wykluczono 1 439 pozycji na podstawie analizy tytułu oraz kolejne 82 pozycje na podstawie analizy abstraktu. Pozostałe 20 pozycji oceniono na podstawie pełnego tekstu i wykluczono 15 z nich, najczęstszą przyczyną wykluczenia było: brak grupy kontrolnej z ESRD lub brak skuteczności szczepionki w populacji pacjentów z ESRD. Zakwalifikowano 5 badań do przygotowania jakościowej oraz ilościowej kumulacji wyników (metaanalizy).</p> <p>Ograniczenia włączonych badań:</p> <p>W 4/5 badań ryzyko błędu systematycznego w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych było wysokie. Wynikało to głównie z braku danych wyjściowych odnośnie liczby pacjentów szczepionych i nieszczepionych oraz niewystarczającej kontroli wpływu czynników zakłócających. W jednym badaniu ryzyko błędu systematycznego było niejasne ze względu na zastosowanie raportowania danych przez pacjentów. Ryzyko wpływu czynników zakłócających było bardzo prawdopodobne w 1 z badań oceniających 3 punkty końcowe w związku z wysoką skutecznością szczepień również poza sezonem grypowym. Ocena w skali GRADE była bardzo niska dla wszystkich punktów końcowych. Nie przeprowadzono oceny błędu publikacji ze względu na małą liczbę badań włączonych.</p> <p>Najważniejsze założenia dotyczące kumulacji danych:</p> <p>Autorzy przeprowadzili metaanalizę z użyciem modelu losowego, ze względu na znaczną heterogeniczność badań. Dane skorygowane dostosowano do płci, wieku i chorób współistniejących. Przeprowadzono analizę wrażliwości stopniowo wykluczając pacjentów dializowanych otrzewnowo oraz nowo zdiagnozowanych.</p> <p>Podsumowanie autorów przeglądów: Dowody na ochronne działanie szczepionki przeciw grypie u pacjentów z ESRD są ograniczone oraz o bardzo niskiej jakości. Biorąc jednak pod uwagę wysoki wskaźnik zagrożenia zdrowia u tych pacjentów, nawet niskie VE można uznać za wystarczające do zalecania corocznych szczepień przeciw grypie u pacjentów z ESRD.</p> <p>Ocena AMSTAR2: przegląd niskiej jakości</p>				
Wyniki					
Punkt końcowy	Liczba badań	N	OR [95%CI]	VE [95%CI]	NNV
Śmiertelność ogółem	4	bd	0,77 [0,75; 0,80]	23% [20%; 25%]	15

Remschmidt 2014 [59]					
			0,68 [0,61; 0,76]^a	32% [24%; 39%]	–
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	1	Bd	0,84 [0,71; 0,98]^a	16% [2%; 29%]	125
Zgon z powodu infekcji	1	bd	0,83 [0,65; 1,05] ^a		–
Hospitalizacje ogółem	2	bd	0,88 [0,74; 1,04] ^a		–
Hospitalizacje z powodu infekcji bakteryjnej/wirusowej/sepsy	1	bd	0,73 [0,32; 1,68] ^a		–
Hospitalizacje z powodu infekcji dróg oddechowych	1	bd	0,87 [0,69; 1,09] ^a		–
Hospitalizacje z powodu grypy/ zapalenia płuc	4	bd	1,07 [0,75; 1,53]	–	–
		bd	0,86 [0,80; 0,93]^a	14% [7%; 20%]	42
Przyjęcia na oddział intensywnej terapii	1	bd	0,38 [0,27; 0,53]	62% [47%; 73%]	–
		bd	0,19 [0,14; 0,27]^a	81% [63%; 86%]	18
ILI	1	bd	0,93 [0,91; 0,95]^a	7% [5%; 9%]	–
		bd	0,88 [0,86; 0,90]	12% [10%; 14%]	–

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono. Zielony – na korzyść interwencji; ; Pomarańczowy- wyniki nieistotne statystycznie
a) Analiza z dostosowaniem

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Produkt leczniczy *Influvac Tetra* objęty jest dodatkowym monitoringiem (znak czarnego trójkąta) [44].

Dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich, obejmują raporty łączone dotyczące wszystkich wprowadzonych do obrotu szczepionek na grypę. Od czasu wprowadzenia szczepionek na rynek, odnotowano łącznie 244127 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po ich zastosowaniu. Zdecydowaną większość raportowanych działań niepożądanych stanowiły epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania. Wysoką częstotliwością odznaczały się wśród nich gorączka, ból, rumień w miejscu wkłucia lub też opuchnięcie w miejscu podania szczepionki. Znaczącą część raportowanych epizodów stanowiły także zaburzenia ze strony układu nerwowego (głównie ból i zawroty głowy) oraz objawy skórne i tkanki podskórnej (najczęściej rumień, wysypka czy świąd) (Tabela 37) [60]. Globalne zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa terapii przygotowywane są w oparciu o system MedDRA i zabezpieczone przed wielokrotnym raportowaniem tego samego przypadku [60].

W 2019 roku zgłoszono 25506 rekordów dotyczących zastosowania szczepionek na grypę. W 2020 roku (stan na lipiec 2020) w bazie pojawiło się 12825 zapisów [60].

Tabela 37.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na lipiec 2020) [60]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	1968
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	5127
Zaburzenia serca	5842
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	249
Zaburzenia słuchu i błędnika	3761
Zaburzenia endokrynologiczne	212
Zaburzenia wzroku/oka	10123
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	34047
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	153131
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	686
Zaburzenia układu immunologicznego	7167
Infekcje i infestacje	26919
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	24737

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	22225
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4880
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	48907
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	401
Zaburzenia układu nerwowego	64884
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	814
Problemy z produktem	892
Zaburzenia psychiczne	9812
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2226
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	648
Zaburzenia układu oddechowego	31953
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	56055
Okoliczności społeczne	2985
Procedury chirurgiczne i medyczne	2720
Zaburzenia naczyniowe	11354

9. Wnioski

Szczepionka czterowalentna *Influvac Tetra*® to produkt leczniczy o udowodnionej aktywności. W randomizowanym badaniu fazy III, o wysokiej jakości metodologicznej, badając stężenie przeciwciał, które pojawiają się w następstwie szczepienia, wykazano że odpowiedź immunologiczna wywołana przez szczepionkę QIV **nie jest gorsza od odpowiedzi wywoływanej przez TIV**, które zawierają te same antygeny. Ponadto **szczepionka QIV wywołała większą odpowiedź immunologiczną przeciwko dodatkowemu szczepowi B zawartemu tylko w szczepionce QIV** w porównaniu do TIV. Wyników tych nie można jednak bezpośrednio przełożyć na skuteczność kliniczną czy efektywność rzeczywistą szczepionki. Innych badań dla przedmiotowej interwencji nie odnaleziono.

Niniejszy przegląd systematyczny innych opracowań wtórnych potwierdził jednak, że szczepienia są skutecznym, efektywnym i bezpiecznym sposobem ograniczania występowania grypy sezonowej. Co prawda szacowana skuteczność i efektywność szczepionek różni się w zależności od tego, w jakim stopniu szczepionka odpowiada krążącemu szczepowi wirusa, a także w zależności od grupy wiekowej czy kategorii klinicznej zaszczepionego jednak zgromadzone dowody wskazują jednoznacznie, że szczepionki zapobiegają chorobie potwierdzonej laboratoryjnie u 50-60% zdrowych osób dorosłych (w tym kobiet w ciąży). Pomimo zazwyczaj łagodnego przebiegu choroby ograniczenie liczby przyjęć do szpitali i liczby zgonów jest również bardzo znaczne. Szczepienie przeciw grypie pozwala na redukcję prawdopodobieństwa hospitalizacji u osób w wieku produkcyjnym o 50% (populacja ogólna) do nawet 70% (subpopulacja pacjentów z cukrzycą). Ograniczenie liczby zgonów obserwowane jest natomiast w populacjach szczególnie narażonych (pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie czy ESRD) (Tabela 38).

Zaszczepienie kobiety w trakcie ciąży zapobiega także chorobie potwierdzonej laboratoryjnie u 30-49% ich noworodków, w tej grupie (noworodki zaszczepionych matek) znacznie spada także potrzeba kontaktów ze służbą zdrowia - zarówno w odniesieniu do porad ambulatoryjnych, jak i hospitalizacji (Tabela 38).

Wpływ szczepień na grypę na pozostałe oceniane punkty końcowe pozostaje niejasny.

Nie odnaleziono niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa szczepień przeciw grypie. Po zaszczepieniu co prawda wzrasta ryzyko tkliwości i zaczerwienienia w miejscu wkłucia, zmęczenia czy gorączki i złego samopoczucia – jednak stany te mają charakter przemijający i łagodny. Nie stwierdzono, aby szczepienia prowadziły do wystąpienia SAE wśród szczepionych w tym aktywacji chorób autoimmunologicznych. Szczepienie bezpieczne jest także w każdym z trymestrów ciąży. Mimo wcześniejszych doniesień nie potwierdzono natomiast ochronnego związku szczepień na grypę

wśród kobiet w ciąży na występowanie niekorzystnych efektów zdrowotnych u ich noworodków (Tabela 39).

Tabela 38.
Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności/efektywności szczepień ochronnych na grypę (VE) względem braku szczepień

Badanie	LCI	ILI	Hospitalizacja			Śmiertelność	
			ogółem	z powodu grypy ^a lub zapalenia płuc	z innych określonych powodów	ogółem	z innych określonych powodów
Populacja ogólna 18-64 r.ż.							
Demicheli 2018 [46]	59%	16%	-		-	-	-
Rondy 2017 [47]	-	-	-	51%	-	-	-
Populacja kobiet w ciąży – zaszczepione matki							
Quach 2020 [48]	54-63%		-	-	-	-	-
Demicheli 2018 [46]	50%		-	-	-	-	-
Populacja kobiet w ciąży – noworodki zaszczepionych matek							
Jarvis 2020 [49]	34%		-	42%	-	-	-
Demicheli 2018 [46]	41-49%		-	-	-	-	-
Nunes 2018 [50]	48%	-	-	72%	-	-	-
Populacja pacjentów z cukrzycą							
Dos Santos 2018 [53]	-	-	54-70%		70%		-
Casanova 2016 [54]	-	-	28%	43%	70-72%		-
Renschmidt 2015 [55]			58-68%	43%	-		-
Populacja pacjentów z niewydolnością serca/chorobami sercowo-naczyniowymi							
Rodrigues 2019 [56]	-	-		-			-
Poudel 2019 [57]	-	-		-			-
Le Bras 2017 [58]	-	-	-	-	43%	-	50-56%

Badanie	LCI	ILI	Hospitalizacja			Śmiertelność	
			ogółem	z powodu grypy ^a lub zapalenia płuc	z innych określonych powodów	ogółem	z innych określonych powodów
Populacja pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek							
Rem Schmidt 2014 [59]	-	7%			-	23%	16%

Zielony – na korzyść interwencji. Pomarańczowy- wyniki nieistotne statystycznie. Czerwony- na korzyść kontroli.
 W przypadku braku wartości liczbowej dla VE pole pozostawiano puste, zaznaczając wyłącznie kolorem kierunek wnioskowania
 a) W tym z podejrzeniem

Tabela 39.
Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących bezpieczeństwa szczepień ochronnych na grypę względem braku szczepień

Badanie	AE ogółem	SAE
Populacja ogólna 18-64 r.ż.		
Demicheli 2018 [46]		
Populacja kobiet w ciąży – noworodki zaszczepionych matek		
Giles 2019 [51]	-	
Demicheli 2018 [46]	-	
Jeong 2019 [52]	-	

Zielony – na korzyść interwencji. Pomarańczowy- wyniki nieistotne statystycznie. Czerwony- na korzyść kontroli.

10. Ograniczenia

- Nie przeprowadzono doszukania aktualizującego do odnalezionych systematycznych opracowań wtórnych – włączano wyłącznie najbardziej aktualne przeglądy systematyczne, które pozawalały na analizę problemu w schemacie PICO.
- W przeglądzie uwzględniono systematyczne opracowania wtórne o zróżnicowanej jakości w ocenie AMSTAR2 – od wysokiej (2 publikacje) do niskiej (4 publikacje) i krytycznie niskiej (8 publikacji). Należy pamiętać, że narzędzie do krytycznej oceny przeglądów systematycznych AMSTAR2 pozwala na wyselekcjonowanie publikacji o najwyższej jakości, w związku z tym narzucone kryteria są bardzo wymagające. Już jedno uchybienie w domenie krytycznej skutkuje obniżeniem oceny przeglądu systematycznego do „niska”. W związku z ograniczeniami wydawców czasopism naukowych nie zawsze autorom przeglądów udaje się zawrzeć wszystkie elementy prawidłowego opracowania (najczęściej brakuje protokołu przeglądu czy listy badań wykluczonych) nie musi natomiast to wynikać ze złej woli autorów.
- W przeglądach systematycznych kumulowano dane dla dowolnych rodzajów szczepionek - niemniej tam gdzie było to możliwe autorzy niniejszego przeglądu raportowali dane wyłącznie dla szczepień inaktywowanych; pamiętać także należy, że skład szczepionek - niezależnie od procesu ich przygotowania – jest taki sam w danym sezonie epidemicznym.
- W odnalezionych systematycznych opracowaniach wtórnych dominowały badania prowadzone z użyciem preparatów trójskładnikowych, prawdopodobnie tylko w niewielkiej części analizowani pacjenci przyjmowali preparaty typu QIV, gdyż te dostępne są na rynku dopiero od kilku lat. W związku z powyższym należy spodziewać się, że w rzeczywistej praktyce klinicznej efektywność szczepionki *Influvac Tetra*® może być nawet wyższa niż tutaj oszacowano. Należy pamiętać, że preparaty QIV zapewniają szerszą ochronę względem szczepów B wirusa grypy. Zwiększona aktywność szczepionki *Influvac Tetra*® została potwierdzona w badaniu randomizowanym. Podobne wnioski płyną z opracowania wtórnego z metaanalizą Moa 2016 [61].
- Nie odnaleziono opracowania, które pozwoliłoby na ocenę skuteczności/efektywności szczepionki przeciwko grypie w prawdziwie ogólnej populacji (tj. niezależnie od obecności chorób/stanów towarzyszących) – wyjątek stanowi opracowanie Rondy 2017 [47] jednak dotyczy on tylko ryzyka hospitalizacji z powodu potwierdzonej laboratoryjnie choroby.
- W populacji pacjentów z chorobami towarzyszącymi część chorych należała do starszej grupy wiekowej (65+) – tam gdzie była możliwość prezentowano jednak wyniki wyłącznie dla pacjentów 18-64 r.ż. lub przyjmowano, że przy średniej wieku >65 lat część pacjentów i tak należy do przedmiotowej populacji. Niemniej jednak wyniki w populacji pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi oraz ESRD mogą nie w pełni odpowiadać populacji docelowej.

11. Dyskusja

Grypa jest silnie zaraźliwą infekcją wirusową dróg oddechowych, która w postaci epidemii występuje cyklicznie najczęściej w miesiącach zimowych. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej najskuteczniejszym sposobem zapobiegania infekcjom jest prowadzenie sezonowych szczepień ochronnych – ze względów epidemiologicznych masowo w populacji już od 6 mies. życia, zaś w przypadku konieczności wprowadzenia ograniczeń, w grupach szczególnego ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia i/lub jego powikłań. Do grupy tej należą kobiety w ciąży (grupa priorytetowa wg WHO), osoby z chorobami współtowarzyszącymi (przewlekłe choroby lub zaburzenia czynności układu oddechowego; przewlekłe choroby układu krążenia; przewlekłe zaburzenia metabolizmu; przewlekłe choroby nerek i wątroby; zaburzenia czynności systemu odpornościowego (wrodzone lub nabyte)), najmłodsze dzieci oraz osoby starsze (65+), a także pracownicy służby zdrowia. Mimo tak wyraźnych i spójnych zaleceń pomiędzy różnymi organizacjami poziom wyszczepialności zarówno w grupach ryzyka, jak i całej populacji w Polsce jest bardzo niski – jeden z najniższych w Europie.

Na problem grypy należy patrzeć szeroko. Po pierwsze jest to poważna choroba, która w skrajnych przypadkach prowadzi do zgonu zarażonego. Po drugie, duża liczba nawet łagodnych i umiarkowanych przypadków wiąże się rok rocznie ze zwolnieniami lekarskimi sięgającymi sumarycznie wielu dni roboczych, co powoduje spadek produktywności w populacji aktywnych zawodowo. Obydwa te zjawiska mają istotne znaczenie społeczno-ekonomiczne. W sezonie epidemicznym, a szczególnie w czasie szczytu zachorowań, znaczne obciążenie zarówno dla pacjenta, jak i systemu ochrony zdrowia i gospodarki stanowi wzrost liczby konsultacji lekarskich, hospitalizacji, powikłań klinicznych, konieczność zakupu leków i nieobecności w pracy (zarówno pod postacią presentizmu, jak i absenteizmu). Jak pokazują wcześniejsze doświadczenia często dochodzi do przeciążenia służb medycznych. Duża liczba przyjęć do szpitali wraz z niedoborami personelu spowodowanymi zachorowaniami na grypę powodować może paraliż służby zdrowia. W kontekście wciąż panującej epidemii koronawirusa SARS-CoV-2 i oczekiwanej drugiej fali zachorowań na jesień 2020, wydaje się, że ograniczenie zakażeń wirusem grypy może pomóc odciążyć system ochrony zdrowia. Takie też rekomendacje wydała w lipcu 2020 roku Komisja Europejska [62]. KE uważa, że rozpoczęcie na szeroką skalę szczepień przeciwko grypie, zapobiegnie ryzyku obciążenia szpitali jesienią chorymi zarówno na grypę, jak i Covid-19. Do takiej sytuacji doszło w części krajów w szczytowym momencie pandemii koronawirusa w Europie w marcu i kwietniu bieżącego roku. Co więcej, eksperci zwracają uwagę, że obie choroby zakaźne mają podobne objawy, a szczepienie przeciw grypie może ułatwić wykrycie COVID-19 [63].

Produkt *Influvac Tetra*® jest czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie o udowodnionej skuteczności klinicznej (immunogenność – zastępczy wskaźnik skuteczności; innych badań dla przedmiotowej interwencji nie odnaleziono). Taka postać oceny, wykorzystywana co

prawda w procesie rejestracji produktu przez agencje regulatorowe EMA czy FDA, nie pozwala jednak na skorelowanie prezentowanych wyników z faktyczną ochroną przed zachorowaniem na grypę, a więc z twardymi, interesującymi płatnika punktami końcowymi.

W związku z planowanym wnioskiem o umieszczenie szczepionki *Influvac Tetra*® na liście leków refundowanych w populacji osób od 18 do 64 r.ż. przeprowadzono uzupełniająco parasolowy przegląd systematyczny mający na celu określenie skuteczności klinicznej, efektywności rzeczywistej (w obu przypadkach, w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych) oraz bezpieczeństwa szczepionek przeciwko grypie w populacji osób w wieku aktywności zawodowej w porównaniu do braku szczepienia, co stanowi obecny standard postępowania. Jak wcześniej wskazano, grupa docelowa została wybrana w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej – u dzieci zaleca się bowiem szczepienie z użyciem żywej, atenuowanej szczepionki, zaś w populacji 65+ obowiązuje już refundacja. W ramach przeglądu zebrano także dane dla wybranych grup ryzyka – kobiet w ciąży, diabetyków, osób z chorobą sercowo-naczyniową czy niewydolnością nerek.

Pomimo pewnych ograniczeń wykazano, że szczepienia są skutecznym, efektywnym i bezpiecznym sposobem ograniczania występowania grypy sezonowej w przedmiotowej populacji. Co prawda szacowana skuteczność i efektywność szczepionek różni się w zależności od tego, w jakim stopniu szczepionka odpowiada krążącemu szczepowi wirusa, a także w zależności od grupy wiekowej czy kategorii klinicznej zaszczepionego jednak zgromadzone dowody wskazują jednoznacznie, że szczepionki zapobiegają chorobie potwierdzonej laboratoryjnie u 50-60% zdrowych osób dorosłych (w tym kobiet w ciąży). Pomimo zazwyczaj łagodnego przebiegu choroby ograniczenie liczby przyjęć do szpitali i liczby zgonów jest również bardzo znaczne. Szczepienie przeciw grypie pozwala na redukcję prawdopodobieństwa hospitalizacji u osób w wieku produkcyjnym o 50% (populacja ogólna) do nawet 70% (subpopulacja pacjentów z cukrzycą). Ograniczenie liczby zgonów obserwowane jest natomiast w populacjach szczególnie narażonych (pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie czy ESRD).

W większości badaniach pierwotnych, które zostały zakwalifikowane do przeanalizowanych opracowań wtórnych pacjenci przyjmowali szczepionki trójwalentne. Skład preparatu *Influvac Tetra*® wzbogacony jest natomiast o dodatkowy antygen wirusa typu B. Minimalizuje to ryzyko niedopasowania składu szczepionki do aktualnie krążących szczepów wirusa i pozwala przypuszczać, że obserwowane efekty po wprowadzeniu przedmiotowej interwencji mogą być jeszcze wyraźniejsze niż tutaj przedstawione.

Należy również zaznaczyć, iż szczepionki przeciwko grypie są bezpieczne. U niektórych pacjentów może dojść do niegroźnej reakcji poszczepiennej. Większość ma łagodny przebieg i ustępuje w ciągu kilku dni. U osób poddanych szczepieniu na grypę (względem placebo) wzrasta ryzyko wystąpienia gorączki czy odczynów w miejscu wstrzyknięcia (obrzęk, zaczerwienienie, przemijający ból). Analiza zgłoszeń do bazy *VigiBase* potwierdza, że są to najczęściej raportowane zdarzenia. Szczepienie na grypę można także bezpiecznie przeprowadzić u kobiety w ciąży.

Wyniki niniejszego przeglądu potwierdzają słuszność zaleceń dotyczących sezonowego szczepienia na gripę, szczególnie w dobie zagrożenia pandemicznego wirusem SARS-CoV-2.

Bibliografia

1. Szczeklik A, Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika 2019*. 2019.
2. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - ICD-10 (pl) - Otwarte Dane. Dostęp: <https://dane.gov.pl/dataset/27,rejestr-systemow-kodowania/resource/10569/table> (11.7.2020).
3. ICD-10 Version:2019. Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/J09-J18> (11.7.2020).
4. CDC. (2019) Types of Influenza Viruses. Dostęp: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm> (11.7.2020).
5. Boktor SW, Hafner JW. Influenza *StatPearls* Treasure Island (FL) 2020.
6. (2019) Rekomendacje polskich Ekspertów dotyczące profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2019/2020. FluForum 2019 Dostęp: http://opzg.cn-panel.pl/resources/aktualnosci/Rekomendacje%20Ekspert%C3%B3w%20grypa%20sezon%202019_2020.pdf.
7. Influenza vaccine viruses and reagents. Dostęp: <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/en/> (12.7.2020).
8. Brydak L. (2020) Szczepionka przeciw grypie. Dostęp: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/> (9.7.2020).
9. (2018) Influenza (Seasonal) - Ask the expert: Influenza Q&A. Dostęp: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (11.7.2020).
10. (2020) Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2020 - 2021 northern hemisphere influenza season. Dostęp: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020-21_north/en/ (12.7.2020).
11. Kuchar E. (2017) Co wiadomo o skuteczności 4-walentnej szczepionki przeciwko grypie? Dostęp: https://www.mp.pl/szczepienia/ekspert/grypa_ekspert/177740,co-wiadomo-o-skuteczności-4-walentnej-szczepionce-przeciwko-grypie (10.7.2020).
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebilfumin. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ebilfumin-epar-product-information_pl.pdf (10.7.2020).
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamiflu. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information_pl.pdf (10.7.2020).
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamivil. Dostęp: <https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=36011-c> (10.7.2020).
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Relenza. Dostęp: <https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=17806-c> (10.7.2020).
16. Ghebrehewet S., Macpherson P., Ho A. (2016) Influenza. *BMJ (Online)* 355:.
17. Walker TA, Waite B, Thompson MG, McArthur C, Wong C, Baker MG, Wood T, Haubrock J, Roberts S, Gross DK, Huang QS, Newbern EC. (2020) Risk of Severe Influenza Among Adults With Chronic Medical Conditions. *J. Infect. Dis.* 221(2):183–190.
18. Prasad N, Huang QS, Wood T, Aminisani N, McArthur C, Baker MG, Seeds R, Thompson MG, Widdowson M-A, Newbern EC. (2019) Influenza-Associated Outcomes Among Pregnant, Postpartum, and Nonpregnant Women of Reproductive Age. *J. Infect. Dis.* 219(12):1893–1903.
19. Newsome K, Alverson CJ, Williams J, McIntyre AF, Fine AD, Wasserman C, Lofy KH, Acosta M, Louie JK, Jones-Vessey K, Stanfield V, Yeung A, Rasmussen SA. (2019) Outcomes of infants born to women with influenza A(H1N1)pdm09. *Birth Defects Res* 111(2):88–95.
20. (2019) Global Influenza Strategy 2019-2030. WHO Dostęp: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf?ua=1>.
21. (2020) Zachorowania na grypę w Polsce. Dostęp: <http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm> (14.7.2020).
22. (2020) Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego; Wersja robocza (6b). Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH Dostęp: http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_6b.pdf.
23. (2020) Podsumowanie sezonu grypowego 2019/2020. Dostęp: <http://www.ptchp.org/index.php/aktualnosci-i-ogloszenia/432-biezacy-raport-zachorowan-na-grype-2> (13.7.2020).
24. (2016) Profilaktyka i leczenie grypy - nowe wytyczne KLRwP. Kolegium Lekarzy Rodzinnych Dostęp: <https://klrwp.pl/strona/225/wytyczne-grypa-2016/pl> (9.7.2020).
25. Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, Cypryk K, Czech A, Czupryniak L, Drzewoski J, Dzida G, Dziedzic T, Franek E, Gajewska D, Gawrecki A, Górka M, Grzeszczak W, Gumprecht J, i in.

- (2020) 2020 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology* 9(1):1–101.
26. (2019) Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020. GIS Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/87/journal/5727 (9.7.2020).
27. Grohskopf LA. (2019) Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019–20 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 68:.
28. (2018) Influenza Vaccination During Pregnancy. ACOG Dostęp: <https://www.acog.org/en/Clinical/ClinicalGuidance/CommitteeOpinion/Articles/2018/04/InfluenzaVaccinationDuringPregnancy> (10.7.2020).
29. (2020) Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2020–2021. ACSt/NACI Dostęp: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine-2020-2021.html> (9.7.2020).
30. (2019) Influenza: the green book, chapter 19. Dostęp: <https://www.gov.uk/government/publications/influenza-the-green-book-chapter-19> (9.7.2020).
31. (2019) Joint Committee on Vaccination and Immunisation Advice on influenza vaccines for 2020/21. JCVI Dostęp: <http://www.gloslmc.com/downloads/Flu/JCVI%20advice%20on%20Influenza%20vaccines%20for%202020-21.pdf> (10.7.2020).
32. Health AGD of. (2020) Influenza (flu). Australian Government Department of Health Dostęp: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/influenza-flu> (9.7.2020).
33. (2020) Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2020 - 2021 northern hemisphere influenza season. WHO Dostęp: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020-21_north/en/ (10.7.2020).
34. (2012) Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 87(47):461–476.
35. (2018) Cena refundowanej w Polsce szczepionki na grypę jest najniższa spośród krajów UE. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/cena-refundowanej-w-polsce-szczepionki-na-grype-jest-najnizsza-sposrod-krajow-ue> (28.7.2020).
36. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2020-02-18 (poz. 11) Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2020-03-01. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> (10.7.2020).
37. Opinie do programów polityki zdrowotnej. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/repozytorium-ppz-2/opinie-o-projektach-programow-zdrowotnych-realizowanych-przez-jst/941-opz-2019> (14.7.2020).
38. (2019) Szczepienia przeciwko grypie sezonowej jako profilaktyka zachorowań w populacji osób starszych w ramach programów polityki zdrowotnej. AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT/19.07.24_raport_zalec_tech_n_art_48aa_profilaktyka_grypy.pdf.
39. Mereckiene J. (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. ECDC Dostęp: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-antiviral-use-2018.pdf>.
40. 44% of elderly people vaccinated against influenza. Dostęp: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/DDN-20191209-2> (14.7.2020).
41. Vaccine Scheduler | ECDC. Dostęp: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=15&SelectedCountryIdByDisease=-1> (10.7.2020).
42. Canada PHA of. (2019) Seasonal Influenza (Flu) Vaccination Coverage Survey Results, 2017-2018. research, Dostęp: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/2017-2018-seasonal-influenza-flu-vaccine-coverage-survey-results.html> (14.7.2020).
43. (2019) Estimates of Influenza Vaccination Coverage among Adults—United States, 2017–18 Flu Season | FluVaxView | Seasonal Influenza (Flu) | CDC. Dostęp: <https://www.cdc.gov/flu/fluvoxview/coverage-1718estimates.htm> (14.7.2020).
44. Charakterystyka Produktu Leczniczego Influvac Tetra 2019. Dostęp: <http://szczepienia.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2019/09/Influvac-Tetra-ChPL-08.2019.pdf> (11.7.2020).
45. Witte S van de, Nauta J, Montomoli E, Weckx J. (2018) A Phase III randomised trial of the immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in adult and elderly subjects, assessing both anti-haemagglutinin and virus neutralisation antibody responses. *Vaccine* 36(40):6030–6038.

46. Demicheli V., Jefferson T., Al-Ansary L.A., Ferroni E., Rivetti A., Di Pietrantonj C. (2014) Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014(3):.
47. 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. *J. Infect.* 75(5):381–394.
48. Quach THT, Mallis NA, Cordero JF. (2020) Influenza Vaccine Efficacy and Effectiveness in Pregnant Women: Systematic Review and Meta-analysis. *Matern Child Health J* 24(2):229–240.
49. Jarvis J.R., Dorey R.B., Warricker F.D.M., Alwan N.A., Jones C.E. (2020) The effectiveness of influenza vaccination in pregnancy in relation to child health outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 38(7):1601–1613.
50. Nunes M.C., Aqil A.R., Omer S.B., Madhi S.A. (2016) The Effects of Influenza Vaccination during Pregnancy on Birth Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Perinatol.* 33(11):1104–1114.
51. Giles M.L., Krishnaswamy S., Macartney K., Cheng A. (2019) The safety of inactivated influenza vaccines in pregnancy: a systematic review. *Hum. Vaccines Immunother.* 15(3):687–699.
52. Jeong S., Jang E.J., Jo J., Jang S. (2019) Effects of maternal influenza vaccination on adverse birth outcomes: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *PLoS ONE* 14(8):.
53. Santos G.D., Tahrat H., Bekkat-Berkani R. (2018) Immunogenicity, safety, and effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes mellitus: A systematic review. *Hum. Vaccines Immunother.* 14(8):1853–1866.
54. Casanova L., Gobin N., Villani P., Verger P. (2016) Bias in the measure of the effectiveness of seasonal influenza vaccination among diabetics. *Prim. Care Diabetes* 10(6):398–406.
55. Remschmidt C., Wichmann O., Harder T. (2015) Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: Systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 13(1):.
56. Rodrigues B.S., David C., Costa J., Ferreira J.J., Pinto F.J., Caldeira D. (2019) Influenza vaccination in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart* ((Rodrigues B.S.) Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal):
57. Poudel S., Shehadeh F., Zacharioudakis I.M., Tansarli G.S., Zervou F.N., Kalligeros M., Van Aalst R., Chit A., Mylonakis E. (2019) The effect of influenza vaccination on mortality and risk of hospitalization in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect. Dis.* 6(4):.
58. LeBras M.H., Barry A.R. (2017) Influenza vaccination for secondary prevention of cardiovascular events: A systematic review. *Can. J. Hosp. Pharm.* 70(1):27–34.
59. Remschmidt C., Wichmann O., Harder T. (2014) Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease: Systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness, and safety. *BMC Med.* 12(1):.
60. Upsalla Monitoring Centre. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (11.7.2020).
61. Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. (2016) Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine* 34(35):4092–4102.
62. (2020) COMMUNICATION FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT, THE COUNCIL, THE EUROPEAN ECONOMIC AND SOCIAL COMMITTEE AND THE COMMITTEE OF THE REGIONS Short-term EU health preparedness for COVID-19 outbreaks. EUROPEAN COMMISSION Dostęp: https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/communication_-_short-term_eu_health_preparedness.pdf.
63. Janoś K. (2020) Druga fala koronawirusa. Przed paraliżem służby zdrowia może nas uratować szczepienie na grypę. Dostęp: <https://www.money.pl/gospodarka/druga-fala-koronawirusa-przed-paralizem-sluzby-zdrowia-moze-nas-uratowac-szczepienie-na-grype-6532076514015361a.html> (15.7.2020).
64. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey C, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Chapter 10: Umbrella Reviews [w:] Aromataris E, [w:] Munn Z (red.). *JBI Manual for Evidence Synthesis* 2020.
65. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, Welch V (red.). (2019) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0. Dostęp: www.training.cochrane.org/handbook (29.7.2020).

Spis tabel

Tabela 1.	Wskaźniki zapadalności oraz współczynnik IRR dla hospitalizacji spowodowanych ostrą infekcją układu oddechowego o ciężkim przebiegu związanych z LCI z podziałem na wiek oraz choroby współistniejące w sezonach 2012–2015.....	18
Tabela 2.	Skierowania na oddział intensywnej terapii z podziałem na wiek oraz choroby współistniejące wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej infekcji układu oddechowego o ciężkim przebiegu związanych z LCI w sezonach 2012–2015.....	19
Tabela 3.	Hospitalizacje pacjentek z ostrą infekcją układu oddechowego związane z LCI u kobiet w ciąży w porównaniu z kobietami niebędącymi w ciąży w wieku rozrodczym z podziałem na trymestr ciąży oraz typ/podtyp wirusa grypy w latach 2012–2015 [18].....	19
Tabela 4.	Ryzyko niekorzystnych następstw dla noworodków kobiet chorych na grypę [19].....	19
Tabela 5.	Definicja przypadku grypy stosowana na potrzeby nadzoru epidemiologicznego (NIZP-PZH 2020) [21, 22].....	21
Tabela 6.	Liczba przypadków grypy lub jej podejrzenia w Polsce w latach 2014–2020 [21, 23].....	22
Tabela 7.	Struktura wiekowa zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę w Polsce w latach 2018-2020.....	23
Tabela 8.	Liczba hospitalizacji z powodu grypy lub jej podejrzenia i liczba zgonów z powodu grypy lub jej powikłań w Polsce w latach 2014–2020.....	24
Tabela 9.	Struktura przyczyn skierowania do szpitala z powodu grypy lub jej powikłań w Polsce w latach 2014–2020.....	24
Tabela 10.	Struktura wiekowa pacjentów ze zgonem z powodu grypy lub jej powikłań w Polsce w latach 2014–2020.....	24
Tabela 11.	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące szczepień na grypę.....	25
Tabela 12.	Grupy ryzyka wśród osób dorosłych do 64 r.ż., w których szczególnie zaleca się stosowanie szczepień przeciwko grypie.....	26
Tabela 13.	Przeciwwskazania do stosowania szczepionki przeciwko grypie.....	27
Tabela 14.	Rekomendowane rodzaje szczepień.....	27
Tabela 15.	Kraje Unii Europejskiej, w których rekomendowane jest wykonywanie szczepień ochronnych przeciwko grypie sezonowej w podanych grupach wiekowych wraz z mechanizmem płatności [41].....	31
Tabela 16.	Częstość działań niepożądanych Influvac Tetra [44].....	35
Tabela 17.	Definiowanie problemu decyzyjnego – etap I.....	38
Tabela 18.	Definiowanie problemu decyzyjnego – etap II.....	38
Tabela 19.	Poszczepienna średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w populacji osób dorosłych (18-60 lat).....	42
Tabela 20.	Immunogenność QIV w populacji osób dorosłych (18-60 lat).....	43
Tabela 21.	Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w fazie immunizacji oraz podczas długoterminowej oceny bezpieczeństwa w populacji osób dorosłych (18-60 lat).....	44
Tabela 22.	Charakterystyka i wyniki przeglądu Demicheli 2018.....	47
Tabela 23.	Charakterystyka i wyniki przeglądu Rondy 2017.....	50
Tabela 24.	Charakterystyka i wyniki przeglądu Quach 2020.....	54
Tabela 25.	Charakterystyka i wyniki przeglądu Jarvis 2020.....	55
Tabela 26.	Charakterystyka i wyniki przeglądu Nunes 2018.....	56
Tabela 27.	Charakterystyka i wyniki przeglądu Demicheli 2018.....	57
Tabela 28.	Charakterystyka i wyniki przeglądu Giles 2019.....	59
Tabela 29.	Charakterystyka i wyniki przeglądu Jeong 2019.....	60
Tabela 30.	Charakterystyka i wyniki przeglądu Dos Santos 2018.....	63
Tabela 31.	Charakterystyka i wyniki przeglądu Casanova 2016.....	64
Tabela 32.	Charakterystyka i wyniki przeglądu Remschmidt 2015.....	65
Tabela 33.	Charakterystyka i wyniki przeglądu Rodrigues 2019.....	68
Tabela 34.	Charakterystyka i wyniki przeglądu Poudel 2019.....	69
Tabela 35.	Charakterystyka i wyniki przeglądu Le Bras 2017.....	70
Tabela 36.	Charakterystyka i wyniki przeglądu Remschmidt 2014.....	75

Tabela 37.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na lipiec 2020) [60]	77
Tabela 38.	Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności/efektywności szczepień ochronnych na grypę (VE) względem braku szczepień.....	81
Tabela 39.	Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących bezpieczeństwa szczepień ochronnych na grypę względem braku szczepień.....	82
Tabela 40.	Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia – etap I	94
Tabela 41.	Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia – etap II	95
Tabela 42.	Przeszukanie bazy danych MEDLINE przez Pubmed – etap I	99
Tabela 43.	Przeszukanie bazy danych EMBASE – etap I	99
Tabela 44.	Przeszukanie bazy danych COCHRANE – etap I	99
Tabela 45.	Przeszukanie bazy danych MEDLINE przez Pubmed – etap II	100
Tabela 46.	Przeszukanie bazy danych EMBASE – etap II	100
Tabela 47.	Przeszukanie bazy danych COCHRANE – etap II	100
Tabela 48.	Lista badań wykluczonych z przeglądu – etap I	104
Tabela 49.	Lista badań wykluczonych z przeglądu – etap II	106
Tabela 50.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Van de Witte 2018 na podstawie Cochrane Handbook.....	113
Tabela 51.	Ocena AMSTAR 2 odnalezionych przeglądów systematycznych.....	117
Tabela 52.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	119
Tabela 53.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	123
Tabela 54.	Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR2.....	126

Spis rysunków

Rysunek 1. Analiza <i>non-inferority</i> dla immunogenności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat – szczepy nieróżnicujące (szczepionki zawierają te same antygeny)	41
Rysunek 2. Analiza <i>superiority</i> dla immunogenności u pacjentów w wieku ≥ 18 lat – szczepy dodatkowe (różnicujące) zawarte tylko w QIV.....	42
Rysunek 3. Lokalne i systemowe zdarzenia niepożądane raportowane w ciągu 7 dni po szczepieniu w populacji pacjentów dorosłych (18-60 lat)	43
Rysunek 4. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – etap I.....	101
Rysunek 5. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – etap II.....	103

Spis wykresów

Wykres 1.	Procentowy udział potwierdzonych laboratoryjnie szczepów wirusa grypy w ostatnich 10-ciu sezonach epidemicznych w Polsce [6]	14
Wykres 2.	Roczna zapadalność na grypę lub jej podejrzenie w sezonach 2014/2015 –2019/2020	22
Wykres 3.	Średnia dzienna zapadalność (na 100 tys. ludności) wg tygodniowych meldunków w sezonie 2019/2020 w porównaniu z sezonami 2015/2016 –2018/2019	23
Wykres 4.	Średnie poziomy zaszczepienia populacji polskiej w latach 2012-2020	30
Wykres 5.	Średnie poziomy zaszczepienia populacji polskiej w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2011 2018	31
Wykres 6.	Poziom zaszczepienia przeciw grypie w populacji ogólnej w Kanadzie [42]	33
Wykres 7.	Poziom zaszczepienia przeciw grypie w populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych [43]	33
Wykres 8.	Poziom zaszczepienia przeciw grypie w populacji osób z przewlekłymi stanami chorobowymi - UE	34
Wykres 9.	Poziom zaszczepienia przeciw grypie w populacji kobiet w ciąży - UE	34

Aneks A. Metodyka

A.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

A.1.1. Etap I

W pierwszym etapie analizy poszukiwano badań pierwotnych z randomizacją pozwalających ocenić aktywność, skuteczność i bezpieczeństwo przedmiotowej interwencji.

A.1.2. Etap II

Ze względu na ograniczony materiał dowodowy odnaleziony w pierwszym kroku analizy, zdecydowano o poszerzeniu pytania klinicznego. W tym przypadku, kierując się bogactwem materiału dowodowego w danym temacie oraz chęcią przedstawienia wyników w różnych subpopulacjach specjalnych zdecydowano się przeprowadzić przegląd parasolowy (*umbrella review*) [64].

A.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

A.2.1. Etap I

Przyjęto następujące kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

Tabela 40.
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia – etap I

Obszar	Włączenie	Wykluczenie
Populacja	Populacja dorosłych w wieku 18-64 r.ż. ze szczególnym uwzględnieniem wybranych grup wysokiego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań tj. kobiet w ciąży i osób obciążonych chorobami przewlekłymi (cukrzycą, niewydolnością serca, niewydolnością nerek)	Badania prowadzone wyłącznie w populacji pediatrycznej lub osób starszych, pracowników służby zdrowia lub z innymi niż zdefiniowane chorobami współtowarzyszącymi.
Interwencja	<i>Influvac Tetra</i> (Mylan) – szczepionka inaktywowana QIV, podanie jednorazowe zgodne z ChPL	inne

Obszar	Włączenie	Wykluczenie
Komparator	PLC, brak działań Inna inaktywowana szczepionka QIV lub TIV	inne
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywność szczepionki (immunogenność, seroprotekcja, serokonwersja) • Laboratoryjnie potwierdzona grypa (LCI - <i>laboratory-confirmed influenza</i>) • Infekcje grypopodobne (ILI – <i>influenza-like illness</i>) • Hospitalizacje ogółem, z powodu zakażenia wirusem grypy • Zwolnienia lekarskie • Wykorzystanie zasobów służby zdrowia • Śmiertelność • Profil bezpieczeństwa 	Inne niż wykazano (m.in. specyficzne PK dotyczące bezpieczeństwa – np. wystąpienie syndromu Guillaina-Barrego, udaru mózgu itp.)
Rodzaje badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania z randomizacją • Badania porównawcze 	inne
Dodatkowe ograniczenia	• prace wyłącznie w języku polskim lub angielskim opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat – tj. od 2010 roku	

A.2.2. Etap II

Przyjęto następujące kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

Tabela 41.
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia – etap II

Obszar	Włączenie	Wykluczenie
Populacja	Populacja dorosłych w wieku 18-64 r.ż. ze szczególnym uwzględnieniem wybranych grup wysokiego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań tj. kobiet w ciąży i osób obciążonych chorobami przewlekłymi (cukrzyca, niewydolnością serca, niewydolnością nerek)	Badania prowadzone wyłącznie w populacji pediatrycznej lub osób starszych, pracowników służby zdrowia lub z innymi niż zdefiniowane chorobami współtowarzyszącymi.
Interwencja	Sezonowe szczepienie przeciwko grypie – w miarę możliwości prezentowano wyniki dla szczepionek inaktywowanych	Opracowania dotyczące wyłącznie innych szczepionek m.in. monowalentnych, adjuwantowych lub żywych atenuowanych. Dotyczące podań dawek niestandardowych lub zasadności podań wielokrotnych.
Komparator	PLC, brak działań	aktywny komparator
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoryjnie potwierdzona grypa (LCI - <i>laboratory-confirmed influenza</i>) • Infekcje grypopodobne (ILI – <i>influenza-like illness</i>) • Hospitalizacje ogółem, z powodu zakażenia wirusem grypy • Zwolnienia lekarskie • Wykorzystanie zasobów służby zdrowia • Śmiertelność • Profil bezpieczeństwa 	• Inne niż wykazano (m.in. immunogenność preparatów, specyficzne PK dotyczące bezpieczeństwa – np. wystąpienie syndromu Guillaina-Barrego, udaru mózgu itp.)
Rodzaje badań	• Opracowania wtórne systematyczne opublikowane w postaci pełnego tekstu	• inne
Dodatkowe ograniczenia	• prace wyłącznie w języku polskim lub angielskim opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat – tj. od 2010 roku	

A.3. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji (Aneks B). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów, w celu ograniczenia ilości odnalezionych danych.

W żadnym z przeszukań nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów i punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, rzeczywistej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (EM). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (MM). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

A.4. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Cochrane.

Ostatniego pełnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 19 czerwca 2020 r. Przeszukane bazy danych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (Aneks B). Wyszukiwanie kontrolne z dnia 28 lipca nie wskazało na konieczność aktualizacji opracowania.

A.5. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie, przez dwóch analityków (EŻ, MM). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów tych samych dwóch analityków decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy, przy czym w przypadku etapu II niniejszego przeglądu publikacje pełnotekstowe czytano każdorazowo od najnowszych do najstarszych, tak aby w przypadku zgromadzenia wystarczających dowodów zakończyć proces nawet przed przeczytaniem wszystkich wcześniej wyłonionych opracowań z danego obszaru zainteresowania.

A.6. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

A.6.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias*) zaproponowaną przez The Cochrane Collaboration [65]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność – i obejmuje siedem kluczowych parametrów:

- generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycie kodu alokacji,
- zaślepienie uczestników i personelu,
- zaślepienie osób oceniających wyniki,
- analiza danych niekompletnych,
- metoda pomiaru wyników,
- selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Badania z niepewną oceną RoB2 należy traktować jako badania o mniejszej mocy w metaanalizie. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie G.1. Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (KCz, JJ), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji

- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej,
- ocenianych punktów końcowych,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor).

A.6.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR2. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie G.2.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde opracowanie scharakteryzowano pod względem:

- Celu analizy
- Przedziału czasowego objętego wyszukiwaniem
- Populacji docelowej
- Interwencji
- Komparatora
- Punktów końcowych
- Metodyki – typ badań włączonych, przeszukane bazy, informacje o kumulacji danych
- Źródeł finansowania
- Konflikty interesów

A.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (EŻ). Kontrola ekstrakcji została zweryfikowana przez innego analityka (MM).

A.8. Analiza statystyczna

Nie prowadzono własnych obliczeń poza obliczeniem skuteczności klinicznej/ efektywności rzeczywistej szczepień korzystając ze wzoru $VE = (1-RR)*100\%$ lub $VE = (1-OR)*100\%$.

Aneks B. Strategia wyszukiwania

B.1. Startegia wyszukiwania - etap I

Tabela 42.
Przeszukanie bazy danych MEDLINE przez Pubmed – etap I

Lp.	Search term	Wynik
#1	((quadrivalent) AND (influenza OR flu)) AND (vaccin OR vaccination)	509
#2	("randomized controlled trial") OR (random* OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR treb* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*)))	1 639 484
#3	#1 AND #2	135
Data przeszukania: 19.06.2020		

Tabela 43.
Przeszukanie bazy danych EMBASE – etap I

Lp.	Search term	Wynik
#1	((quadrivalent) AND (influenza OR flu)) AND (vaccin OR vaccination) AND [embase]/lim	635
#2	'randomized controlled trial' OR random OR rct OR (single OR double OR treble OR triple AND (blind OR mask)) OR (single AND blind) OR (double AND blind) OR (triple AND blind) OR placebo OR 'placebo controlled' OR blinding OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random AND controlled AND study) OR (random AND controlled AND trial) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate)) AND [embase]/lim	1 574 306
#3	#1 AND #2	160
Data przeszukania: 19.06.2020		

Tabela 44.
Przeszukanie bazy danych COCHRANE – etap I

Lp.	Search term	Wynik
#1	((quadrivalent) AND (influenza OR flu)) AND (vaccin OR vaccination)	222
#2	#1 in Trials	211
Data przeszukania: 19.06.2020		

B.2. Strategia wyszukiwania - etap II

Tabela 45.
Przeszukanie bazy danych MEDLINE przez Pubmed – etap II

Lp.	Search term	Wynik
#1	(influenza OR flu) AND (vaccine OR vaccination OR immunization)	55 364
#2	influenza vaccine[MeSH Terms]	22 775
#3	#1 OR #2	55 364
#4	meta-analysis OR systematic review	287 681
#5	#3 AND #4 Filters from 2009–2020	658
Data przeszukania: 19.06.2020		

Tabela 46.
Przeszukanie bazy danych EMBASE – etap II

Lp.	Search term	Wynik
#1	('influenza'/exp OR influenza OR flu) AND [embase]/lim	137 945
#2	(vaccine OR vaccination OR immunization) AND [embase]/lim	375 492
#3	#1 AND #2	49 987
#4	('influenza vaccine'/exp) AND [embase]/lim	37 482
#5	#3 OR #4	56 792
#6	('meta analysis' OR 'systematic review') AND [embase]/lim	457 650
#7	#5 AND #6 AND [2009–2020]/py	1 114
Data przeszukania: 19.06.2020		

Tabela 47.
Przeszukanie bazy danych COCHRANE – etap II

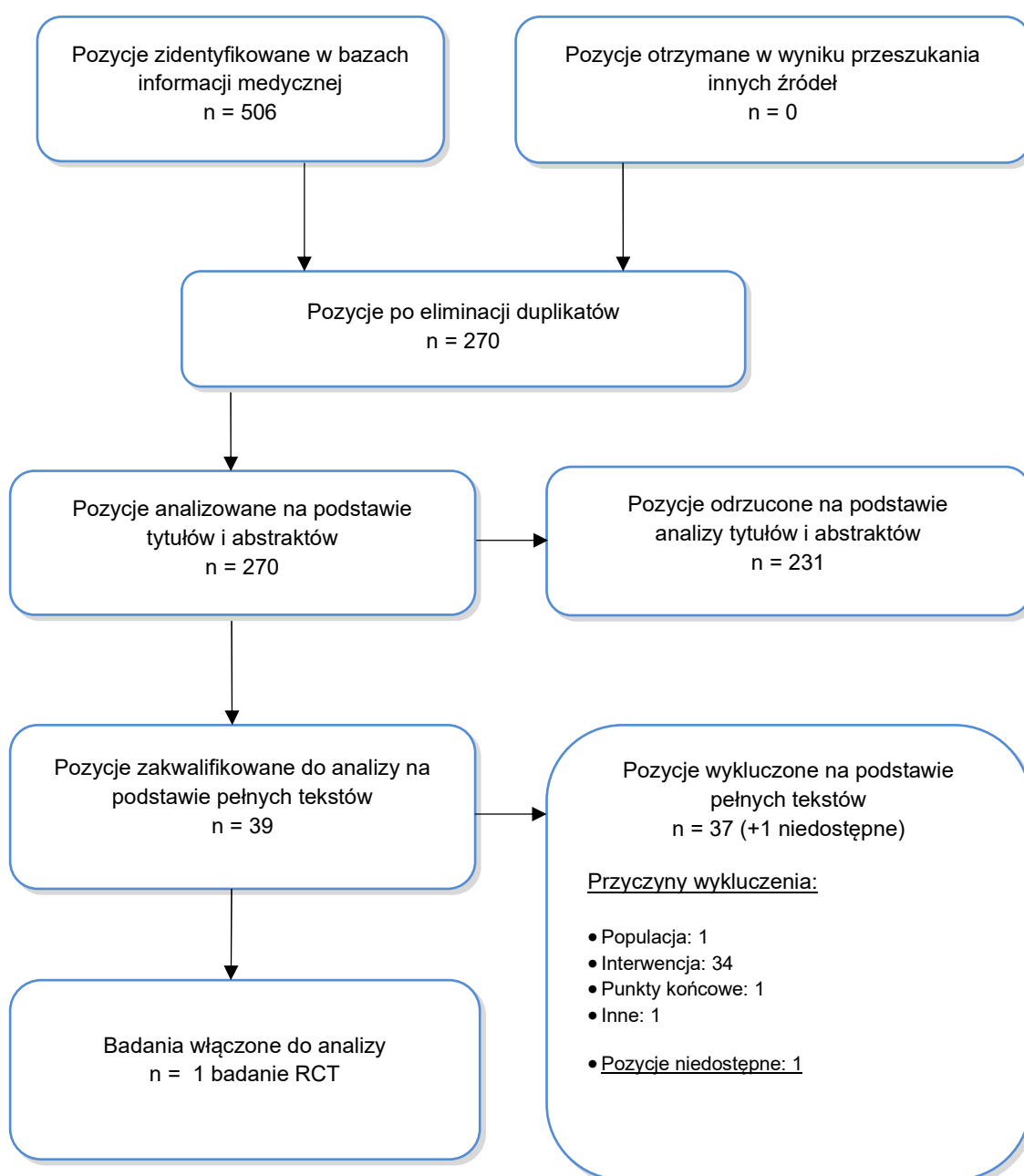
Lp.	Search term	Wynik
#1	(influenza OR flu) AND (vaccine OR vaccination OR immunization)	3804
#2	influenza vaccine[MeSH Terms]	1495
#3	#1 OR #2 i COCHRANE REVIEW	190
Data przeszukania: 19.06.2020		

Aneks C. Wyniki wyszukiwania

C.1. Wyniki przeszukiwania – etap I

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, po eliminacji powtarzających się tytułów, otrzymano łącznie 270 publikacji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych, w wyniku której do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty włączono 38 pozycji. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy zakwalifikowano 1 badanie.

Rysunek 4.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – etap I

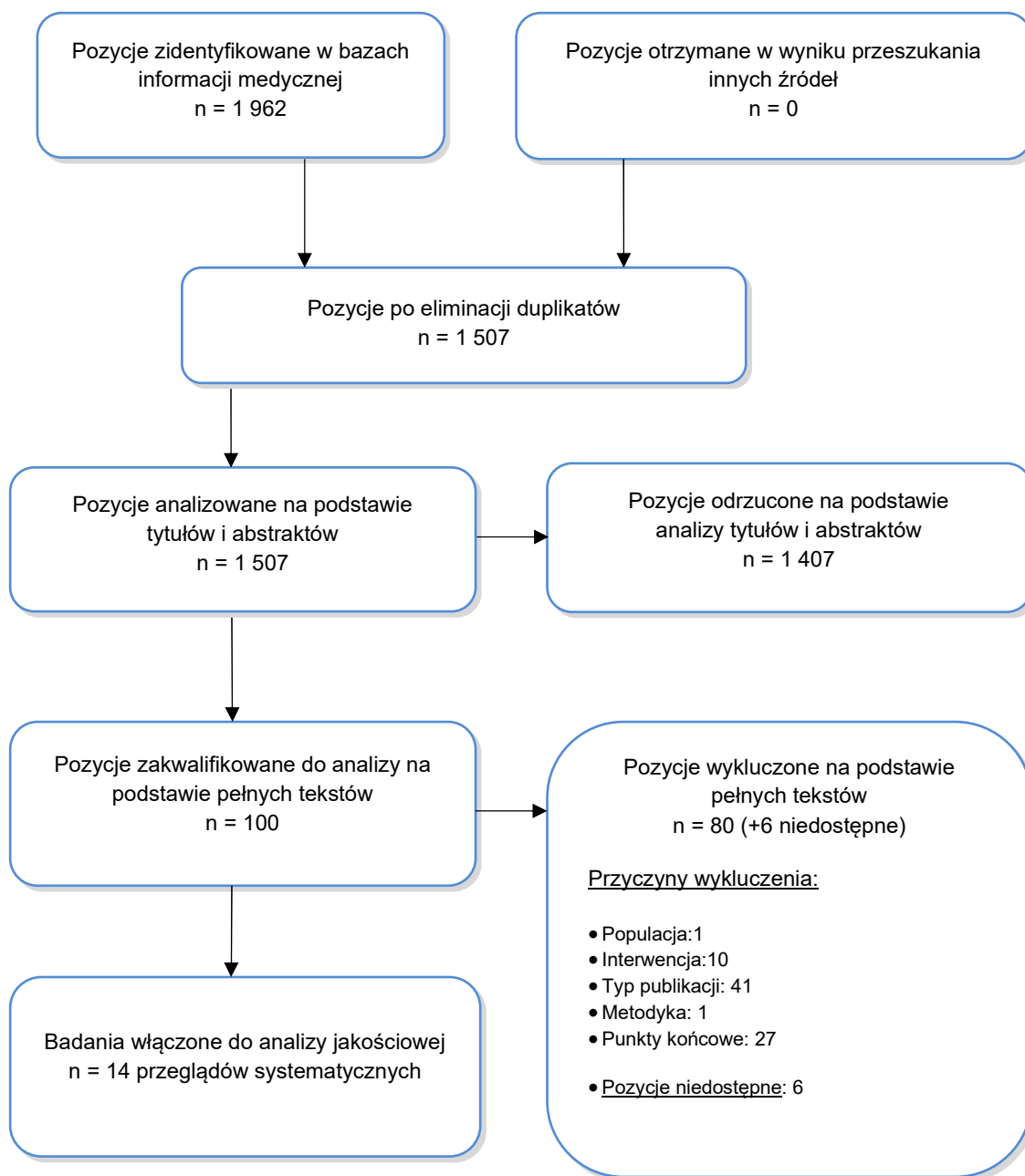


C.2. Wyniki przeszukiwania – etap II

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, po eliminacji powtarzających się tytułów, otrzymano łącznie 1 962 publikacji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych, w wyniku której do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 102 publikacje. Kryteria włączenia do analizy spełniło 14 przeglądów systematycznych.

Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 5).

Rysunek 5.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – etap II



Aneks D. Lista badań wykluczonych

D.1. Badania wykluczone - etap I

Tabela 48.
Lista badań wykluczonych z przeglądu – etap I

Lp	Akronim	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Bibliografia
1.	NCT03927131 2019	Populacja	Pacjenci w wieku 3-59 lat	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03927131 . 2019
2.	EUCTR2011-001976-21-DE 2011	Interwencja	Analiza dla produktu Vaxgrip.	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2011-001976-21-DE . 2011;:
3.	NA 2018	Interwencja	Analiza dla produktu Vaxart.	Open forum infectious diseases. 2018;5:S562-
4.	EUCTR2016-004763-40-FI 2017	Interwencja	Analiza dla produktu Vaxgrip.	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2016-004763-40-FI . 2017;:
5.	NCT03704740 2018	Interwencja	Analiza dla produktu Agrippa.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03704740 . 2018;:
6.	Song JY 2019	Interwencja	Analiza dla trójwalentnej szczepionki.	Human vaccines & immunotherapeutics. 2019;15:710-716
7.	NCT01218646 2010	Interwencja	Analiza dla produktu Vaxigrip	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01218646 . 2010;:
8.	NCT02550197 2015	Interwencja	Analiza dla produktu Vaxigrip	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02550197 . 2015;:
9.	NCT01481454 2011	Interwencja	Analiza dla produktu Vaxigrip	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01481454 . 2011;:
10.	NCT01712984 2012	Interwencja	Analiza dla produktu Vaxigrip	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01712984 . 2012;:
11.	ACTRN12617000254392 2017	Interwencja	Analiza dla produktu Fluzone	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=ACTRN12617000254392 . 2017;:
12.	Zerbini 2017	Interwencja	Analiza dla produktu Fluarix.	Brazilian journal of infectious diseases. 2017;21:63-70
13.	NCT02285998 2014	Interwencja	Analiza dla produktu Flubak.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02285998 . 2014;:
14.	EUCTR2017-001239-38-DE 2017	Interwencja	Analiza dla produktu CodaVax vs Fluzone	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2017-001239-38-DE . 2017;:
15.	NCT03699839 2018	Interwencja	Analiza dla produktu Vaxigrip.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03699839 . 2018;:
16.	NCT03722589 2018	Interwencja	Analiza dla produktów Flubok vs Flucelvax vs Fluarix vs Fluzone	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03722589 . 2018;:
17.	NCT02768805 2016	Interwencja	Analiza dla produktu Flulaval	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02768805 . 2016;:
18.	EUCTR2008-001303-34-CZ 2008	Interwencja	Analiza dla produktu Fluarix	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2008-001303-34-CZ . 2008;:
19.	Ves kari 2020	Interwencja	Analiza dla produktu Vaxgrip	Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2020;16:623-629

Lp	Akronim	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Bibliografia
20.	Greenberg 2013	Interwencja	Analiza dla produktu Vaxigrip	Vaccine. 2013 Jan 21;31(5):770-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.11.074. Epub 2012 Dec 8.
21.	Beran 2013	Interwencja	Analiza dla produktu Fluarix.	BMC Infect Dis. 2013 May 20;13:224. doi: 10.1186/1471-2334-13-224.
22.	Kieninger 2013	Interwencja	Analiza dla produktu Fluarix.	BMC Infect Dis. 2013 Jul 24;13:343. doi: 10.1186/1471-2334-13-343.
23.	Pépin 2013	Interwencja	Analiza dla produktu Vaxigrip	Vaccine. 2013 Nov 12;31(47):5572-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.069. Epub 2013 Sep 7.
24.	Tinoco 2014	Interwencja	Analiza dla produkty Flulaval	Vaccine. 2014 Mar 14;32(13):1480-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.01.022. Epub 2014 Jan 28.
25.	Jain 2014	Interwencja	Analiza dla produkty Flulaval	BMC Infect Dis. 2014 Mar 10;14:133. doi: 10.1186/1471-2334-14-133.
26.	Gorse 2015	Interwencja	Analiza dla produktu Vaxigrip	Vaccine. 2015 Feb 25;33(9):1151-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.025. Epub 2015 Jan 19.
27.	Cadorna-Carlos 2015	Interwencja	Analiza dla produktu Vaxigrip	Vaccine. 2015 May 15;33(21):2485-92. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.065. Epub 2015 Apr 2.
28.	Bart 2016	Interwencja	Analiza dla produktu Flucelvax	Hum Vaccin Immunother. 2016 Sep;12(9):2278-88. doi: 10.1080/21645515.2016.1182270. Epub 2016 Jun 20.
29.	Moa 2016	Interwencja	Brak analizy dla produktu Influvac tetra; opracowanie wtórne	Vaccine. 2016 Jul 29;34(35):4092-4102. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.06.064. Epub 2016 Jul 2.
30.	Treanor 2017	Interwencja	Analiza dla produktu Afluria	Vaccine. 2017 Apr 4;35(15):1856-1864. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.02.066. Epub 2017 Mar 13.
31.	Choi 2018	Interwencja	Analiza dla produktu Vaxigrip tetra	Hum Vaccin Immunother. 2018 Mar 4;14(3):587-592. doi: 10.1080/21645515.2017.1381808. Epub 2017 Nov 17.
32.	Dunkle 2017	Interwencja	Analiza dla produktu Flublok	J Infect Dis. 2017 Dec 5;216(10):1219-1226. doi: 10.1093/infdis/jix478.
33.	Shirai 2018	Interwencja	Nie podano jaką szczepionkę otrzymali pacjenci	Inflamm Bowel Dis. 2018 Apr 23;24(5):1082-1091. doi: 10.1093/ibd/izx101.
34.	Park 2018	Interwencja	Nie podano jaką szczepionkę otrzymali pacjenci	Ann Rheum Dis. 2018 Jun;77(6):898-904. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213222. Epub 2018 Mar 23.
35.	Claeys 2018	Interwencja	Analiza dla produktu Fluarix	BMC Infect Dis. 2018 Apr 18;18(1):186. doi: 10.1186/s12879-018-3079-8.
36.	EUDRA CT 2014-001042-24	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania van de Witt. Brak dodatkowych punktów końcowych.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001042-24/results
37.	Meng 2018	Inne	Publikacja w języku chińskim	Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2018 Dec 10;39(12):1636-1641. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.12.019.
38.	Basu 2020		Pozycja niedostępna	J Assoc Physicians India. 2020 Jan;68(1):105.

D.2. Badania wykluczone - etap II

Tabela 49.
Lista badań wykluczonych z przeglądu – etap II

Lp.	Akronim	Bibliografia	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Bechini 2020	Vaccines 2020, 8, 263; doi:10.3390/vaccines8020263	Populacja	Brak możliwości wyodrębnienia wyników dla populacji docelowej w wieku 18–64
2.	We bel 2012	Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2012;21:363	Interwencja	Szczepionka monowalentna
3.	Simancas-Racines 2013	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;2013:	Interwencja	Szczepionka przeciwko wirusom powodującym przeziębienie (adenowirusy, RSV i inne).
4.	Soto-Hernández 2014	Influenza and other Respiratory Viruses. 2014;8:339-346	Interwencja	Szczepionka monowalentna
5.	Manzoli 2009	Lancet Infect Dis. 2009 Aug;9(8):482-92. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70153-7.	Interwencja	Szczepionka monowalentna
6.	Llanos-Méndez 2010	Vaccine. 2010 Jun 11;28(26):4328-34. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.068. Epub 2010 Apr 18.	Interwencja	Szczepionka monowalentna
7.	Yin 2011	Influenza Other Respir Viruses. 2011 Sep;5(5):299-305. doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00229.x. Epub 2011 Mar 21.	Interwencja	Szczepionka monowalentna
8.	Li 2015	Hum Vaccin Immunother. 2015;11(6):1337-44. doi: 10.4161/21645515.2014.985495.	Interwencja	Szczepionka monowalentna
9.	Guo 2016	Cell Physiol Biochem. 2016;40(5):921-932. doi: 10.1159/000453150. Epub 2016 Dec 7.	Interwencja	Szczepionka monowalentna
10.	Lansbury 2017	Vaccine. 2017 Apr 11;35(16):1996-2006. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.02.059. Epub 2017 Mar 14.	Interwencja	Szczepionka monowalentna
11.	Zhang 2018	Int J Gynaecol Obstet. 2018 May;141(2):141-150. doi: 10.1002/ijgo.12394. Epub 2017 Dec 18.	Interwencja	Szczepionka monowalentna
12.	Trotta 2014	BMJ (Online). 2014;348	Metodyka	Badanie kohortowe
13.	Jefferson 2009	BMJ (Online). 2009;338:	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
14.	de Vito 2011	PLoS ONE. 2011;6:	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
15.	Meltzer 2012	Drugs. 2012;72:35-48	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
16.	Tricco 2013	BMC Medicine. 2013;11:	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
17.	Arnaud 2013	Arthritis and Rheumatism. 2013;65:S664	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
18.	McMillan 2014	JBIC Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. 2014;12:281-381	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
19.	Renk 2014	PLoS ONE. 2014;9:	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych

Lp.	Akronim	Bibliografia	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
20.	Bozat-Emre 2014	Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2014;23:161-162	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
21.	Puges 2015	Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74:338	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
22.	Wilder-Smith A. 2015	Tropical Medicine and International Health. 2015;20:134	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
23.	Vorobiev 2016	Value in Health. 2016;19:A424	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
24.	Jiayou 2019	European Journal of Immunology. 2019;49:1078	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
25.	Newall 2009	Pharmacoeconomics. 2009;27(6):439-50. doi: 10.2165/00019053-200927060-00001.	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
26.	Osterholm 2012	Lancet Infect Dis. 2012 Jan;12(1):36-44. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70295-X. Epub 2011 Oct 25.	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
27.	Marra 2013	Influenza Other Respir Viruses. 2013 Jul;7(4):584-603. doi: 10.1111/irv.12000. Epub 2012 Sep 13.	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
28.	Belongia 2016	Lancet Infect Dis. 2016 Aug;16(8):942-51. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00129-8. Epub 2016 Apr 6.	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
29.	Ting 2017	Vaccine. 2017 Apr 4;35(15):1828-1843. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.02.044. Epub 2017 Mar 9.	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
30.	Pasquini-Descomps 2017	Value Health. 2017 Jun;20(6):819-827. doi: 10.1016/j.jval.2016.05.005. Epub 2016 Jun 29.	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
31.	Young 2018	J Infect Dis. 2018 Feb 14;217(5):731-741. doi: 10.1093/infdis/jix632.	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
32.	D'Angiolella 2018	Ann Ist Super Sanita. 2018 Jan-Mar;54(1):49-57. doi: 10.4415/ANN_18_01_10.	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
33.	Zhang 2018	Vaccine. 2018 Jun 27;36(28):4077-4086. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.077. Epub 2018 May 30.	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
34.	Zheng 2019	Hum Vaccin Immunother. 2019;15(1):80-90. doi: 10.1080/21645515.2018.1515454. Epub 2018 Sep 14.	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
35.	Buckley 2019	Clin Microbiol Infect. 2019 Oct;25(10):1213-1225. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.030. Epub 2019 Jul 5.	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
36.	Caldeira 2019	Expert Rev Vaccines. 2019 Nov;18(11):1211-1217. doi: 10.1080/14760584.2019.1690459. Epub 2019 Dec 10.	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
37.	Carl 2015	Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 5;(5):CD005050. doi: 10.1002/14651858.CD005050.pub3.	Punkty końcowe	Wyniki tego przeglądu zostały opisane w innym włączonym do opracowania przeglądzie.
38.	Lee 2017	Neuroepidemiology. 2017;48(3-4):103-110. doi: 10.1159/000478017. Epub 2017 Jun 21.	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych

Lp.	Akronim	Bibliografia	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
39.	Fukuta 2019	Heart Fail Rev. 2019 Jan;24(1):109-114. doi: 10.1007/s10741-018-9736-6.	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych w populacji osób 18–64 lata.
40.	De La Parte 2010	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010;65:717	Typ publikacji	Abstrakt
41.	Van Essen G.A. 2010	Evidence-Based Medicine. 2010;15:81-82	Typ publikacji	Praca pogładowa, komentarz
42.	Gatwood 2010	Value in Health. 2010;13:A434	Typ publikacji	abstrakt
43.	Fama 2011	Journal of Hypertension. 2011;29:e58	Typ publikacji	Abstrakt
44.	Udell 2012	Canadian Journal of Cardiology. 2012;28:S161	Typ publikacji	Abstrakt
45.	McMillan 2012	JBIC Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. 2012;10:S216-S226	Typ publikacji	Protokół do opracowania systematycznego
46.	Phrommintikul 2012	Future Cardiology. 2012;8:345-348	Typ publikacji	Edytorial
47.	Jamieson 2012	American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2012;207:S17-S20	Typ publikacji	Opracowanie niesystematyczne
48.	Cordero E. Manuel O. 2012	Current Opinion in Organ Transplantation. 2012;17:601-608	Typ publikacji	Opracowanie niesystematyczne
49.	Barbieri 2013	Value in Health. 2013;16:A357	Typ publikacji	Badanie oceniające efektywność kosztową
50.	Kelly H.A. 2014	Medical Journal of Australia. 2014;201:560-561	Typ publikacji	Edytorial
51.	Jackson M.L. 2014	The Lancet Infectious Diseases. 2014;14:1169-1170	Typ publikacji	Praca pogładowa, komentarz
52.	Horby P. 2014	Evidence-Based Medicine. 2014;19:110	Typ publikacji	Komentarz do badania
53.	Özcelik C. 2014	Kardiologie. 2014;8:10-12	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do przeglądu Udell
54.	Demicheli 2014	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;2014:	Typ publikacji	Przeгляд nieaktualny
55.	Farkouh 2014	Cardiology (Switzerland). 2014;128:91	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do przeglądu Udell
56.	MacDonald 2015	Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 2015;26:15-16	Typ publikacji	Opracowanie niesystematyczne.
57.	Principi 2015	Expert Opinion on Drug Safety. 2015;14:1249-1258	Typ publikacji	Opracowanie niesystematyczne.
58.	Krediet 2016	Nephrology Dialysis Transplantation. 2016;31:175-176	Typ publikacji	Praca pogładowa
59.	Raffoul 2016	American Family Physician. 2016;93:357-358	Typ publikacji	Opracowanie niesystematyczne.
60.	LeBras 2016	Canadian Journal of Cardiology. 2016;32:S112	Typ publikacji	Abstrakt
61.	Vardeny 2017	European Heart Journal. 2017;38:334-337	Typ publikacji	Edytorial
62.	Snowden2017	BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2017;124:60	Typ publikacji	Praca pogładowa.

Lp.	Akronim	Bibliografia	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
63.	Katsanos. 2017	European Stroke Journal. 2017;2:54-55	Typ publikacji	Abstrakt
64.	Fukuta 2018	Journal of the American College of Cardiology. 2018;71:	Typ publikacji	Abstrakt
65.	Nowak 2018	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2018;24:S39	Typ publikacji	Abstrakt
66.	Doherty 2019	European Geriatric Medicine. 2019;10:S4	Typ publikacji	Opracowanie niesystematyczne
67.	Okoli 2019	Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2019;28:387-388	Typ publikacji	Abstrakt
68.	Okoli 2019	Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2019;28:449	Typ publikacji	Abstrakt
69.	Donzelli 2019	International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019;16:	Typ publikacji	Opracowanie niesystematyczne
70.	Omer 2020	The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8:597-608	Typ publikacji	Opracowanie niesystematyczne
71.	Atashili 2009	HIV Med. 2009 Jan;10(1):60; author reply 61. doi: 10.1111/j.1468-1293.2008.00671.x.	Typ publikacji	Korespondencja
72.	Jefferson 2010	Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jul 7;(7):CD001269. doi: 10.1002/14651858.CD001269.pub4.	Typ publikacji	Przegląd nieaktualny
73.	McMillan 2012	JB Libr Syst Rev. 2012;10(56 Suppl):1-11. doi: 10.11124/01938924-201210561-00016.	Typ publikacji	Protokół do opracowania systematycznego
74.	Manzoli 2012	Hum Vaccin Immunother. 2012 Jul;8(7):851-62. doi: 10.4161/hv.19917. Epub 2012 Jul 1.	Typ publikacji	Opis przeglądów systematycznych
75.	Beyer 2013	Vaccine. 2013 Dec 5;31(50):6030-3. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.09.063. Epub 2013 Oct 3.	Typ publikacji	Opracowanie niesystematyczne
76.	Hebsur 2014	Rev Cardiovasc Med. 2014;15(2):168-75.	Typ publikacji	Praca pogładowa
77.	Harder 2016	Syst Rev. 2016 Oct 11;5(1):171. doi: 10.1186/s13643-016-0347-9.	Typ publikacji	Opracowanie niesystematyczne
78.	Lopez 2017	J Autoimmun. 2017 Jun;80:10-27. doi: 10.1016/j.jaut.2017.03.011. Epub 2017 Apr 2.	Typ publikacji	Rekomendacje
79.	Donzelli 2018	Int J Environ Res Public Health. 2018 Sep 18;15(9):2034. doi: 10.3390/ijerph15092034	Typ publikacji	Praca pogładowa
80.	Miskulin 2019	Curr Opin Nephrol Hypertens. 2019 Nov;28(6):607-614. doi: 10.1097/MNH.0000000000000550	Typ publikacji	Praca pogładowa
81.	Gerstoff 2001	Ugeskrift for Laeger. 2001;163:2615-2617		Pozycja niedostępna
82.	Thomas 2011	Health Technology Assessment. 2011;14:493-588		Pozycja niedostępna
83.	Ngai 2013	Journal of Clinical Outcomes Management. 2013;20:540-541		Pozycja niedostępna
84.	Donzelli 2014	Ricerca e Pratica. 2014;30:149-152		Pozycja niedostępna

Lp.	Akronim	Bibliografia	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
85.	NA 2015	Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 2015;57:e125-e127		Pozycja niedostępna
86.	Ridda 2014	Infect Disord Drug Targets. 2014;14(2):133-9. doi: 10.2174/1871526514666140713153645.		Pozycja niedostępna

Aneks E. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Van de Witte 2018

Van de Witte 2018 [45]

Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie fazy 3, zaprojektowane w celu oceny odpowiedzi immunologicznej oraz bezpieczeństwa 4- i 3-walentnej szczepionki przeciwko grypie w populacji osób dorosłych (w wieku ≥ 18 do ≤ 60 lat oraz w wieku ≥ 61 lat^a)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
1. Wiek >18 lat w dniu szczepienia; 2. Stabilny stan zdrowia.	1. Znana nadwrażliwość na którykolwiek komponent szczepionki; 2. Syndrom Guillain Barre w wywiadzie; 3. Zastosowanie jakiegokolwiek szczepienia w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub szczepienia przeciwko grypie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; 4. Obniżona odporność; 5. Nadużywanie narkotyków, a alkoholu lub inne zachowania w wywiadzie, które zdaniem badacza uniemożliwiają uczestnictwo w badaniu; 6. Stosowanie terapii wpływającej na odporność w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania.		
Oceniane punkty końcowe			
Immunogenność, profil bezpieczeństwa			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	QIV	TIV _(Vic)	TIV _(Yam)
Liczba pacjentów	1538	221	221
Wiek, średnia (SD)	55,9 (17,6)	55,4 (18,0)	55,0 (17,6)
Grupa wiekowa, [%]	18-60	50	51
	≥ 61	50	49
Mężczyźni, [%]	43	45	43
Rasa biała, [%]	99	100	100
Interwencja i komparator			
Schemat badania	QIV vs TIV _(Vic) vs TIV _(Yam)		
Interwencje	QIV vs TIV ze szczepem B linii Victoria vs TIV ze szczepem B linii Yamagaya Jedna dawka domięśniowo 0,5 ml, zawierająca 15 µg hemaglutyniny dla każdego szczepu wirusa		
Kointerwencje	nd		
Okres obserwacji po zakończonym leczeniu	Skuteczność i bezpieczeństwo: 7 i 22 dni Bezpieczeństwo (SAE oraz nowe choroby przewlekłe): do 183 dni		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Randomizacja	Poprawna, z wykorzystaniem IWRS		
Ukrycie kodu alokacji	Poprawne (IWRS)		

Van de Witte 2018 [45]	
Zaślepienie	Podwójne (zaślepienie osoby poddane szczepieniu oraz badacze) – prawidłowe wykonanie (identyczne ampułko-strzykawki)
Utrata z badania	<p>QIV: 8/1538 (0,5%), opis prawidłowy (2 – wycofanie zgody, 3 – AE, 2 – utrata w okresie obserwacji, 1 – czynniki administracyjne)</p> <p>TIV(Vic): 1/221 (0,5%), opis prawidłowy (1 – wycofanie zgody)</p> <p>TIV(Yam): 2/221 (0,9%), opis prawidłowy (1 – wycofanie zgody, 1 – utrata w okresie obserwacji)</p>
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dziennik domowy w okresie 7 dni po szczepieniu. Po okresie 7 dni zadano ogólne pytania dotyczące wszystkich niedogodności po szczepieniu. Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowano do końca trwania badania.
Testowana hipoteza wyjściowa	<p>Analiza pierwszorzędowa: <i>non-inferiority</i></p> <p>Analiza drugorzędowa: <i>superiority</i></p>
Metoda analizy wyników	PP/mITT
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Belgia, Niemcy, Węgry, Łotwa, Litwa)
Sponsor badania	Abbott Biologicals B.V. i Mylan

a) wyników w grupie osób w wieku ≥ 61 lat nie analizowano w niniejszym dokumencie.

Tabela 50.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Van de Witte 2018 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Van de Witte 2018
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	QIV
Komparator:	TIV
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Immunogenność
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wyn k.	Nie gorsza odpowiedź immunologiczna dla dopasowanych szczepów (górną granicą 95% CI dla średnich wskaźników [GMR] <1,5) i lepszą odpowiedź dla szczepów B (HI GMR <1; p <0,0001) w porównaniu do TIV
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>użytkano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja komputerowa z zastosowaniem IWRS	I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, identyczne interwencje	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Brak szczegółowych informacji na temat metody analizy wyników – wykorzystano podejście per protocol oraz mITT	BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Brak istotnego wpływu na wyniki. Analizę przeprowadzono dla pacjentów, dla których wyniki były dostępne	N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Niska utrata z badania 11/1980 (0,6%), opis prawidłowy	I
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Immunogenność oceniana jako średnie geometryczne stosunki hamowania hemaglutyniny oznaczane obiektywnie, laboratoryjnie	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak informacji	BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia laboranta wykonującego pomiar nie ma wpływu na ocenę, obiektywny punkt końcowy	N
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaslepiene dane?	Ocenę punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z protokołem i zasadami wykorzystywanymi powszechnie w badaniach klinicznych. Oceny pierwszorzędowego punktu końcowego	I

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

dokonano zgodnie z protokołem po 22 dniach od szczepienia.

Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...**5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?**

Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zarówno dla całej populacji jak i w poszczególnych podgrupach.

N**5.3 ... wielu możliwych analiz danych?**

Pomiar punktów końcowych dotyczących immunogenności był obiektywny (testy laboratoryjne)

N**Ocena ryzyka błędu**

Niskie

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Aneks F. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych opracowań wtórnych

Tabela 51.
Ocena AMSTAR 2 odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej ^a przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II		
Demicheli 2018 [46]	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	Wysokiej jakości	
Rondy 2017 [47]	N	N	T	N	T	N	T	T	BBR	N	N	BBR	T	N	N	T	N	T	Krytycznie niskiej jakości
Dos Santos 2018 [53]	N	T	T	T	T	N	N	T	T	T	N	BM	BM	BM	T	T	BM	T	Niskiej jakości
Casanova 2016 [54]	T	N	T	T	T	T	N	T	BBR	CT	N	BBR	BM	BM	T	T	BM	T	Krytycznie niskiej jakości
Remschmidt 2015 [55]	T	CT	T	T	T	T	T	T	BBR	CT	N	BBR	T	T	T	T	BM	T	Wysokiej jakości
Rodrigues 2019 [56]	T	N	T	T	T	T	T	CT	BBR	T	N	BBR	CT	T	T	T	T	T	Niskiej jakości
Poudel 2019 [57]	T	N	T	N	T	T	N	T	BBR	T	N	BBR	CT	T	T	T	T	T	Krytycznie niskiej jakości
Le Bras 2017 [58]	N	N	T	N	N	T	N	T	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	N	T	Krytycznie niskiej jakości
Remschmidt 2014 [59]	T	CT	T	T	T	T	T	N	BBR	T	N	BBR	T	BBR	BBR	N	N	T	Niskiej jakości
Quach 2020 [48]	N	N	N	T	T	T	T	T	CT	CT	N	T	T	N	T	N	T	N	Niskiej jakości
Jarvis 2020 [49]	N	N	T	T	T	T	T	T	CT	CT	N	T	N	T	T	T	N	T	Krytycznie niskiej jakości
Giles 2019 [51]	T	N	T	CT	T	T	T	T	N	T	N	N	N	T	T	N	N	T	Krytycznie niskiej jakości
Nunes 2018 [50]	N	N	N	N	N	N	N	T	T	T	N	T	T	T	T	N	N	T	Krytycznie niskiej jakości
Jeong 2019 [52]	T	N	T	N	T	T	N	T	T	T	N	T	T	T	N	N	T	T	Krytycznie niskiej jakości

b) Rating overall confidence: high, moderate, low, critically low.

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBR – brak badań randomizowanych; BBNR – brak badań bez randomizacji.

Jasno niebieski – domeny krytyczne (ang. *critical domain*)

Aneks G. Formularze do oceny wiarygodności dowodów naukowych

G.1. Badania kliniczne RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 52.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wyn k.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach

3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	T / PT / PN / N / BI
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / T / PT / PN / N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu

Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / PN / N / BI
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu

Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	T / PT / PN / N / BI
---	----------------------

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...

5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?

T / PT / PN / N / BI

5.3 ... wielu możliwych analiz danych?

T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu

Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

G.2. Opracowania wtórne (formularz AMSTAR2)

Tabela 53.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy
<p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy
<p>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analzy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy
<p>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędów publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy
<p>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

G.2.1. Przykładowa ocena AMSTAR2

Tabela 54.

Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR2

Domena	Przykład 1
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	Częściowo TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	NIE
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	NISKA

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych