

## Πανδημική γρίπη A(H1N1) 2009 και η σημασία του εμβολιασμού στη συλλογική ανοσία

2ο Συμπόσιο  
Πρωτοπαθείς ανοσοανεπαρκείες, Παιδιατρική ανοσολογία  
Αθήνα, 29-30 Απριλίου 2010

Τ. Παναγιωτόπουλος  
Καθηγητής, Τομέας υγείας του παιδιού, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας  
Επιστημονικός υπεύθυνος, Τμήμα επιδημιολογικής επιτήρησης και παρέμβασης, ΚΕΕΛΠΝΟ

### Περίγραμμα παρουσίασης

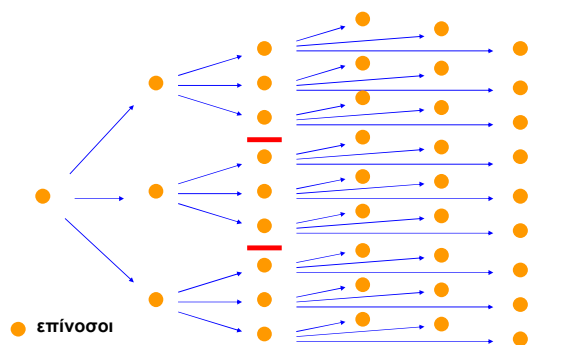
- Συλλογική ανοσία (herd immunity) και εμβολιασμός
  - Τι είναι συλλογική ανοσία (herd immunity)?
  - Η σημασία της συλλογικής ανοσίας στην προστασία ενός πληθυσμού
- Τι έγινε, τελικά, με την πανδημική γρίπη (H1N1) 2009?
  - υπερβολική αντίδραση? τρομοκράτηση κόσμου? ρόλος εταιρειών?
  - πώς εξελίχθηκε η επιδημία? γιατί ήταν ηπιότερη από αναμενόμενο?
  - τα μέτρα στην Ελλάδα?
- Εμβολιασμός για πανδημική γρίπη (H1N1) 2009
  - ήταν δικαιολογημένες οι αντιρρήσεις?
  - πόσοι εμβολιάστηκαν?
  - ο εμβολιασμός συνέβαλε στη συλλογική ανοσία?
- Συμπεράσματα και κρίσεις για μέτρα στην Ελλάδα

### Το φαινόμενο της συλλογικής ανοσίας (herd immunity) και ο ρόλος του εμβολιασμού

### Συλλογική ανοσία (herd immunity)

- **«Ποσοτική» έννοια**  
Το φαινόμενο κατά το οποίο τα επίνοσα άτομα ενός πληθυσμού, και ο πληθυσμός ως σύνολο, προστατεύονται *εμμέσως* από μόλυνση με μικροοργανισμό λόγω της παρουσίας άνοσων ατόμων στον πληθυσμό.
- **«Ποιοτική» έννοια**  
Η επίτευξη ικανού επιπέδου ανοσίας του πληθυσμού ώστε να μπορεί να αποτραπεί η επέλευση επιδημιών.

### Διασπορά της μόλυνσης: όλοι επίνοσοι (ρυθμός βασικής αναπαραγωγής, $R_0=3$ )



### Ρυθμός βασικής αναπαραγωγής ( $R_0$ )

Ο μέσος αριθμός ατόμων που μολύνεται άμεσα από ένα κρούσμα μεταδοτικού νοσήματος κατά την διάρκεια ολόκληρης της μολυσματικής περιόδου, όταν εισέλθει σε πληθυσμό που είναι πλήρως επίνοσος.

**Ο ρυθμός βασικής αναπαραγωγής ( $R_0$ ) είναι:**

- θεμελιώδης ιδιότητα μετάδοσης λοιμώδους νοσήματος
- "θεωρητικό" μέτρο (ανεξάρτητο από αριθ. επινόσων στον πληθυσμό)
- δείκτης που εξαρτάται από:
  - α/ βιολογικά χαρακτηριστικά μικροοργανισμού
  - β/ κοινωνικά χαρακτηριστικά (π.χ. αστικότητα, συγχρωτισμός)
  - γ/ μέτρα δημόσιας υγείας (π.χ. προφυλάξεις μετάδοσης)

## Παραδείγματα επιδημιολογικών μέτρων

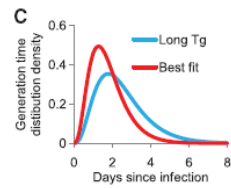
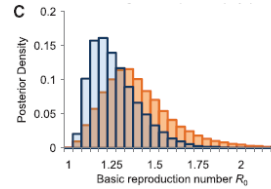
Νόσος	Τόπος	Χρόνος	A	L	$R_0$	$P_c$
Ιλαρά	ΗΠΑ	1955-58	5-6	70	13	92%
	Ινδία	1978	2-3	55	23	96%
	Σενεγάλη	1964	1-2	40	28	96%
Ερυθρά	Σουηδία	1965	9-10	75	8	88%
	Πολωνία	1970-77	6-7	70	11	91%
Γκάμπια	1976	2-3	40	40	17	94%
Ιλαρά	Βρετανία	1948-68	4-5	70	16	94%
Παρωπίδα	Βρετανία	1970-82	6-7	73	11	91%
Ερυθρά	Αγγλία	1975-77	9-10	73	8	88%

Πηγή: Anderson and May, 1991

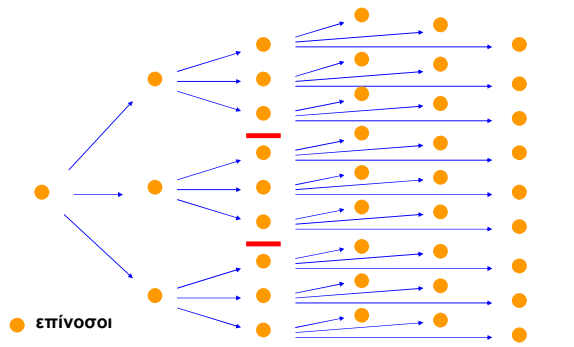


## La Gloria, Mexico

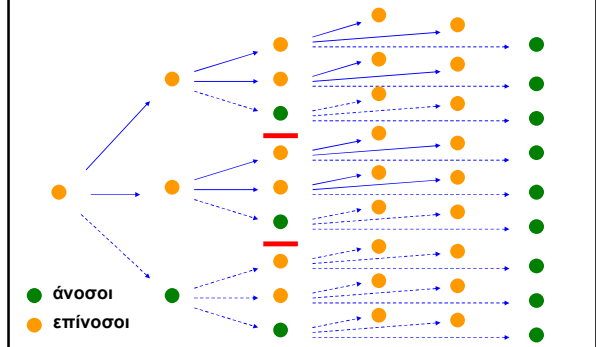
- Ρυθμός βασικής αναπαραγωγής ( $R_0$ ) = 1,4 - 1,6
- Χρόνος γενεάς ( $T_g$ ): 2-3 ημέρες



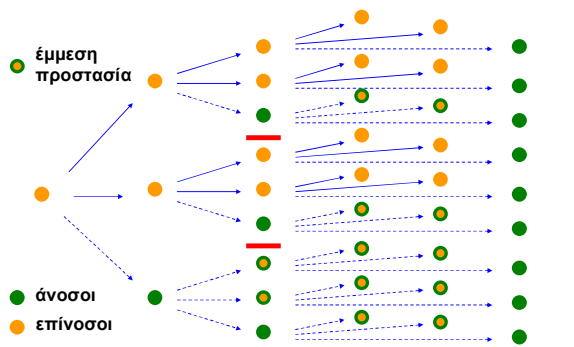
## Διασπορά της μόλυνσης: όλοι επίνοσοι (ρυθμός βασικής αναπαραγωγής, $R_0=3$ )



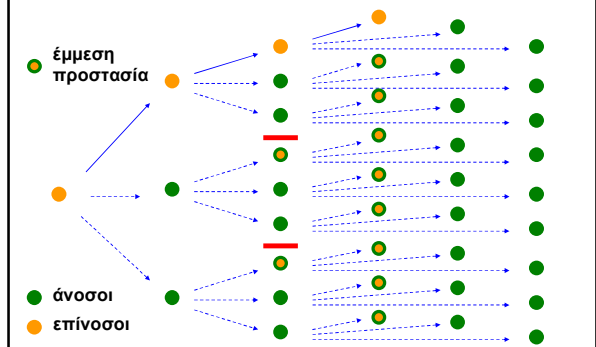
## Διασπορά της μόλυνσης: 1/3 άνοσοι (ρυθμός αναπαραγωγής, $R=2$ )



## Διασπορά της μόλυνσης: 1/3 άνοσοι (ρυθμός αναπαραγωγής, $R=2$ )



## Διασπορά της μόλυνσης: άνοσοι 66% → $R=1$ (εάν εμβολιασμός πληθυσμού ώστε $R<1$ : εκρίζωση νόσου)



### Κρίσιμο ποσοστό εμβολιασμού

Το ποσοστό των ατόμων ενός πληθυσμού που θα πρέπει να έχει ανοσία, ώστε ο αριθμός κρουσμάτων σε κάθε επόμενη «γενεά» διάδοσης του μικροοργανισμού να είναι μικρότερος από τον αριθμό κρουσμάτων στην προηγούμενη «γενεά», με αποτέλεσμα –εφόσον η συνθήκη αυτή συνεχίζεται– την εξάλειψη του μικροοργανισμού από τον πληθυσμό.

$$P_c = 1 - (1/R_0)$$

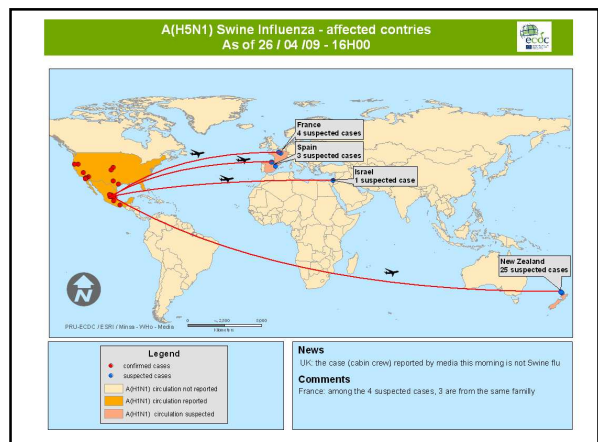
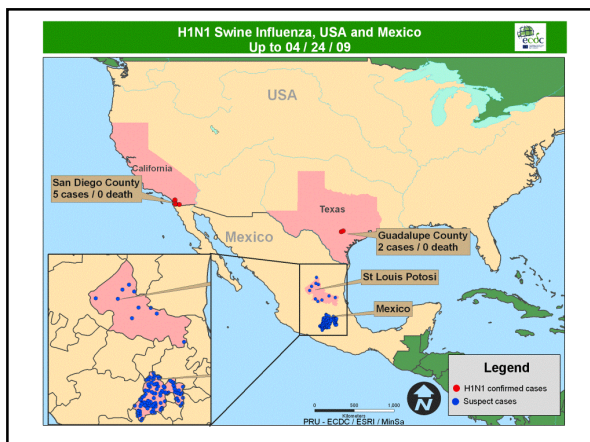
### Κρίσιμο ποσοστό εμβολιασμού για την εκρίζωση ορισμένων νοσημάτων ( $P_c$ )

Ελονοσία	80-99%
Κοκκύτης	92-94%
Ιλαρά	83-94%
Πολιομυελίτιδα	80-86%
Παρωτίτιδα	75-86%
Διφθερίτιδα	~85%
Ερυθρά	83-85%
Ευλογιά	80-85%
<b>Γρίπη A(H1N1)v</b>	<b>33%</b>

### Τι έγινε –τελικά– με την πανδημία γρίπης (H1N1) 2009 ?

### Τα πρώτα συμβάντα

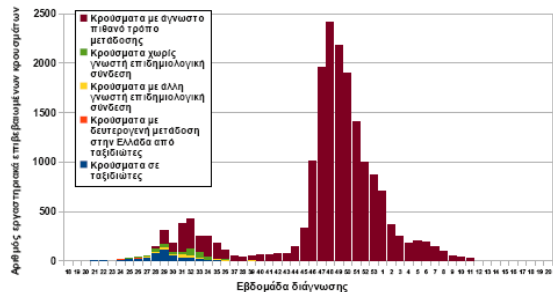
- 18/3: MEXICO → ασυνήθιστος αριθμός κρ. γριπώδους συνδρομής
- 13/4: MEXICO αναφορά θανάτων από γρίπη σε Οαχακα (νότιο MEX)
- 21/4: USA ανακοίνωση 2 κρ. από "γρίπη χοίρων"
- 23/4: USA ανακοίνωση 7 κρ. (συνολικά) από "γρίπη χοίρων"
- 24/4: WHO 1η ανακοίνωση για "γρίπη χοίρων" σε ανθρώπους (USA 7 + MEXICO 12 επιβεβαιωμένα κρούσματα από νέο στέλεχος ιού "γρίπης χοίρων" A/H1N1)
- 26/4: WHO δεν συνιστά περιορισμό ταξιδιών, οδηγίες για ταξιδιώτες
- 27/4: WHO → Φάση 4 πανδημίας γρίπης
- 29/4: WHO → Φάση 5 πανδημίας γρίπης
- 29/4: Επιβεβαιωμένα κρούσματα στην Ευρώπη (ESP 2, UK 2)
- 11/6: WHO → Φάση 6 πανδημίας γρίπης



## Εξάπλωση και κορύφωση πανδημίας (H1N1) 2009

- **Κύμα Απριλίου-Αυγούστου 2009**
  - Νότιο ημισφαίριο: χειμερινοί μήνες  
Τα πρώτα διδάγματα – εκτιμήσεις για χειμώνα Β. ημισφαιρίου
  - Βόρειο ημισφαίριο: σε συνάρτηση με:  
α/ έναρξη: ένταση επικοινωνιών με Μεξικό & ΗΠΑ  
εξάπλωση: λειτουργία σχολείων (π.χ. Ισπανία, Βρετανία)  
β/ θερινό τουριστικό κύμα (π.χ. Ελλάδα)
- **Κύμα Φθινοπώρου-Χειμώνα 2009-2010 στην Ευρώπη**
  - Γενικά: από Βορρά προς Νότο και από Δύση προς Ανατολή
- **Ελλάδα**
  - Μικρό θερινό κύμα, κυρίως νησιά κ.ά. τουριστικές περιοχές (με κλειστά σχολεία)
  - Κορύφωση εβδ. 48/2009 (23-29 Νοέμβρη) (με γενικά καλές καιρικές συνθήκες)

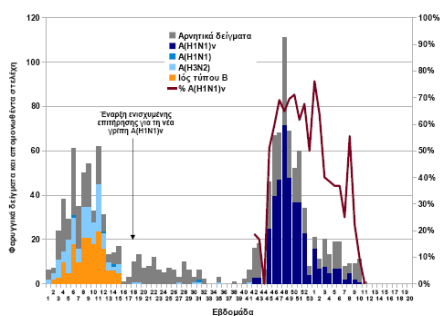
## Αριθμός εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων κατά τρόπο πιθανής μόλυνσης και κατά εβδομάδα. Σύνολο Ελλάδας, έως εβδομάδα 2010/11.



## Αριθμός δηλωθέντων κρουσμάτων (έως 2103, ώρα 8.00) και θανάτων (έως 26/04, ώρα 08.00) στην Ελλάδα

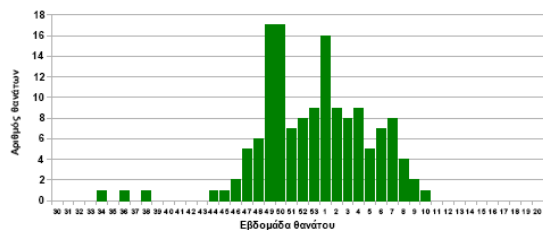
Περιφέρεια	Σύνολο κρουσμάτων	Κρούσματα που διαγνώστηκαν εργαστηριακά την εβδομάδα (εβδ. 16/2010)	Σύνολο θανάτων σε ασθενείς με νέα γρίπη Α(H1N1)ν
Ανατολική Μακεδονία & Θράκη	216		3
Κεντρική Μακεδονία	1.430		47
Δυτική Μακεδονία	69		1
Θεσσαλία	1.377		14
Ήπειρος	736		8
Ιόνια Νησιά	536		
Δυτική Ελλάδα	951		8
Στερεά Ελλάδα	623		
Πελοπόννησος	707		3
Αττική	8.494		54
Βόρειο Αιγαίο	447		1
Νότιο Αιγαίο	447		3
Κρήτη	2.195		7
<b>ΣΥΝΟΛΟ ΕΛΛΑΔΑΣ</b>	<b>18.228</b>	<b>0</b>	<b>149</b>

## Αριθμός φαρυγγικών δειγμάτων και ανιχνευθέντων στελεχών ιού γρίπης στα Εργαστήρια Αναφοράς από νοσοκομεία, και ποσοστό (%) δειγμάτων θετικών για νέα γρίπη Α(H1N1)ν επί του συνόλου των ελεγχθέντων δειγμάτων. Σύνολο Ελλάδας, έως εβδομάδα 2010/11.

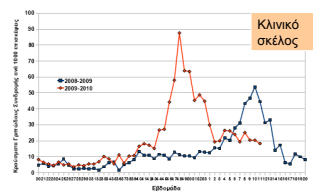


Πηγή: ΚΕΕΛΠΝΟ ([http://www.keel.org.gr/keelpno/2009/id994/gripi\\_ebdo\\_20091209.pdf](http://www.keel.org.gr/keelpno/2009/id994/gripi_ebdo_20091209.pdf))

## Αριθμός θανάτων σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη νέα γρίπη Α(H1N1)ν. Σύνολο Ελλάδας, έως εβδομάδα 2010/11.



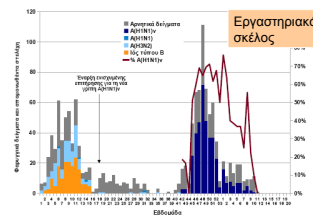
Πηγή: ΚΕΕΛΠΝΟ ([http://www.keel.org.gr/keelpno/2009/id994/gripi\\_ebdo\\_20091209.pdf](http://www.keel.org.gr/keelpno/2009/id994/gripi_ebdo_20091209.pdf))



## Σύστημα ιατρών-παρατηρητών νοσηρότητας. Σύνολο Ελλάδας, έως εβδομάδα 2010/11.

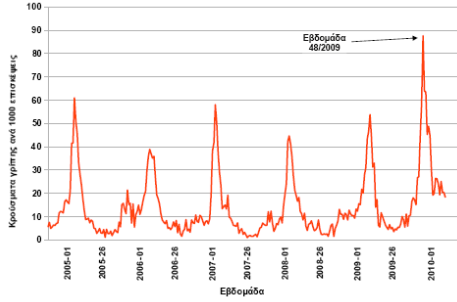
- Περίπου 260 γιατροί πρωτοβάθμιας φροντίδας σε όλη την Ελλάδα
- Παθολόγοι, παιδίατροι, γενικοί γιατροί
- Ιδιώτες, Κέντρα Υγείας, ΙΚΑ
- Συνεργασία με Εργαστήριο Υγιεινής ΑΠΘ

**Για συμμετοχή**  
**ΚΕΕΛΠΝΟ: 210.8899.000**  
**ΑΠΘ: 2310.999.135**



Πηγή: ΚΕΕΛΠΝΟ ([http://www.keel.org.gr/keelpno/2010/id994/gripi\\_ebdo\\_20100324.pdf](http://www.keel.org.gr/keelpno/2010/id994/gripi_ebdo_20100324.pdf))

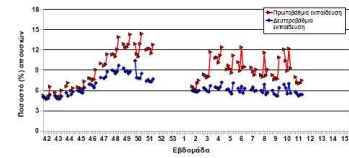
### Σύστημα ιατρών-παρατηρητών νοσηρότητας. Σύνολο Ελλάδας, εβδομάδες 2005/01 έως 2010/11



### Σύστημα επιτήρησης απουσιών από τα σχολεία της Ελλάδας μέσω του "Πανελληνίου Σχολικού Δικτύου"

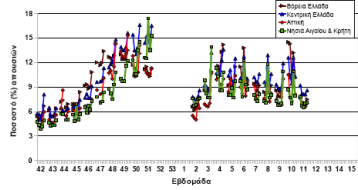


- Καταγραφή απουσιών online από σχολεία καθημερινά
- Πανελλήνιο Σχολικό Δίκτυο**
- Συμμετοχή >95% σχολικών μονάδων Ελλάδας (>14.000), περίπου 1.300.000 μαθητές
- Κυρίως εκπαιδευτική χρήση
- Λειτουργία από Ερευνητικό Ακαδημαϊκό Ινστιτούτο Τεχνολογίας Υπολογιστών (ΕΑΙΤΥ), Πάτρα
- Ενώνει πανδημικής γρίπης: ετοιμασία εφαρμογής για καταγραφή απουσιών
- Αποτελέσματα σε "πραγματικό χρόνο"
- Συνεργασία Υπ. Παιδείας, ΕΑΙΤΥ, ΚΕΕΛΠΝΟ, ΕΣΣΥ



Πηγή: ΚΕΕΛΠΝΟ  
([http://www.keel.org.gr/keelrno/2009/id94/gripi\\_ebdo\\_20091209.pdf](http://www.keel.org.gr/keelrno/2009/id94/gripi_ebdo_20091209.pdf))

#### Β) Πρωτοβάθμια εκπαίδευση

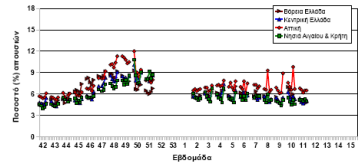


### Σύστημα επιτήρησης απουσιών από τα σχολεία της Ελλάδας

#### Μέση ημερήσια συμμετοχή Έως εβδομάδα 11/2010

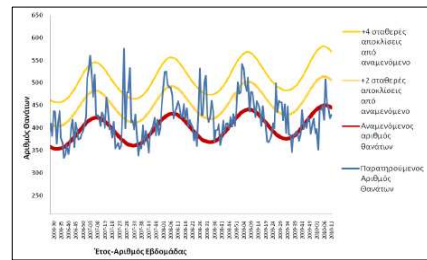
- **Πρωτοβάθμια εκπαίδευση:**
- εβδ. 2009/45-46: Β. Ελλάδα
- εβδ. 2009/48-49: Κ. Ελλάδα & Αττική
- **Δευτεροβάθμια εκπαίδευση:**
- εβδ. 2009/45-46: Β. Ελλάδα
- εβδ. 2009/47: Β. Ελλάδα & Αττική
- εβδ. 2009/48-49: Αττική & Κ. Ελλάδα

#### Γ) Δευτεροβάθμια εκπαίδευση



Πηγή: ΚΕΕΛΠΝΟ  
([http://www.keel.org.gr/keelrno/2010/id94/gripi\\_ebdo\\_20100324.pdf](http://www.keel.org.gr/keelrno/2010/id94/gripi_ebdo_20100324.pdf))

### Σύστημα επιδημιολογικής επιτήρησης θνησιμότητας, εβδομάδες 2009/52 - 2009/48



- Εβδομαδιαία καταγραφή θανάτων από ληξιαρχεία
- Νομοί: Αχαΐας, Κερκίρας, Μαγνησίας
- Δήμοι: Αθηναίων, Πειραιώς, Κερατσινίου
- Πληθυσμός ~1.600.000 (15% συνόλου Ελλάδας)
- Συνεργασία με Εργαστήριο Υγιεινής Ιατρικού Τμήματος Παν/μίου Πατρών

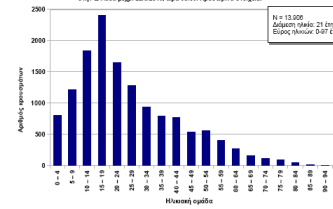
Πηγή: ΚΕΕΛΠΝΟ ([http://www.keel.org.gr/keelrno/2010/id94/gripi\\_ebdo\\_20100324.pdf](http://www.keel.org.gr/keelrno/2010/id94/gripi_ebdo_20100324.pdf))

### Εβδομαδιαία Έκθεση Επιδημιολογικής Επιτήρησης της Γρίπης 28 Απριλίου 2010

Κατά την τρέχουσα περίοδο, γίνεται εβδομαδιαία ανακεφαλαίωση των επιδημιολογικών δεδομένων της χώρας μας για τη γρίπη.

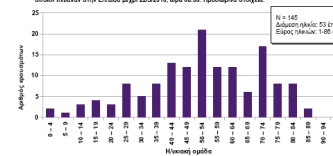
- Κατά την εβδομάδα που μεσοκλήθηκε από την προηγούμενη "Εβδομαδιαία Έκθεση Επιδημιολογικής Επιτήρησης της Γρίπης" (της 21/4/2010), δεν επιβεβαιώθηκε εργαστηριακά κανένα επιπλέον κρούσμα\* νέας γρίπης Α(Η1Ν1)ν στην Ελλάδα (Πίνακας 1).
- Κατά την εβδομάδα 16/2010 (19 - 25 Απριλίου 2010) οι επισκέψεις σε ιατρούς για γριπώδη συνδρομή είναι περίπου σταθερές σε σχέση με την προηγούμενη εβδομάδα (15/2010), και βρισκονται σε επίπεδα αντίστοιχα με αυτά που καταγράφησαν κατά την ίδια εποχή του προηγούμενου έτους, 2009 (Διάγραμμα 5).
- Μέχρι σήμερα (28 Απριλίου 2010, ώρα 8:00) στην Ελλάδα έχουν καταγραφεί 149 θάνατοι σε ασθενείς με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη διάγνωση νέας γρίπης Α(Η1Ν1)ν.
- Από τα συστήματα επιδημιολογικής επιτήρησης που λειτουργούν στη χώρα μας για τη γρίπη συνάγεται ότι στην Ελλάδα το επιδημικό κύμα νέας γρίπης Α(Η1Ν1)ν έχει παρέλθει και βρισκόμαστε σε περίοδο «εκτός εποχής γρίπης».

Διάγραμμα 2: Ηλικιακή κατανομή εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων νέας γρίπης Α(Η1Ν1)ν στην Ελλάδα μέχρι 22/03/2010, ώρα 18:00. Προσωπική συλλογή.

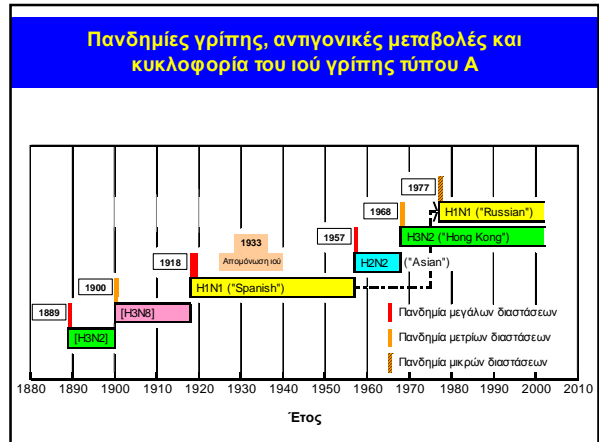
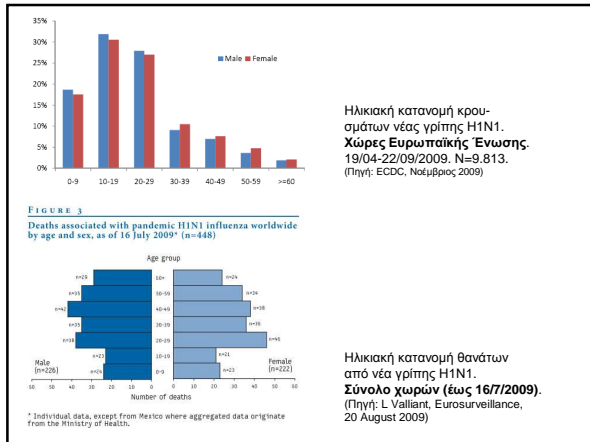


### Ηλικιακή κατανομή εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων και θανάτων, σύνολο Ελλάδας, έως εβδ. 2010/11

Διάγραμμα 4: Ηλικιακή κατανομή θανάτων με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη νέα γρίπη Α(Η1Ν1)ν οι οποίοι πέθαναν στην Ελλάδα μέχρι 22/03/2010, ώρα 18:00. Προσωπική συλλογή.



Πηγή: ΚΕΕΛΠΝΟ  
([http://www.keel.org.gr/keelrno/2010/id94/gripi\\_ebdo\\_20100324.pdf](http://www.keel.org.gr/keelrno/2010/id94/gripi_ebdo_20100324.pdf))



**Οι εκτιμήσεις «εκ των προτέρων»**



**Εκτιμήσεις θνητότητας νέας γρίπης H1N1**

- Αρχικές εκτιμήσεις για σχεδιασμό μέτρων (Βρετανία 3/9/2009[1], ECDC 25/9/2009[2]) **0,5-1/1.000 ασθενείς [ 5-10 / 10.000 ασθενείς ]**
- ΗΠΑ [3] (από εκτιμήσεις υποδηλώσης με μαθηματικά μοντέλα) **2,7/10.000 ασθενείς [ 2-3 / 10.000 ασθενείς ]**
- Εκτίμηση από δεδομένα Αυστραλίας [4] (παραδοχή AR 10-20%) **0,4-0,7/10.000 ασθενείς [ 0,5-1 / 10.000 ασθενείς ]**

[1] UK Cabinet Office and Department of Health. Swineflu UK Planning Assumptions 3/9/2009.  
[2] ECDC interim risk assessment. Pandemic H1N1 2009. 25 September 2009.  
[3] Reed C et al. Emerg Infect Dis, Dec 2009 (eid 1512.091413). Epub ahead of print.  
[4] New South Wales public health network. Eurosurveillance, 22 Oct 2009; 14(22):28-36.

**Εποχιακή γρίπη: θνησιμότητα και θνητότητα**

- Σε εποχιακή έξαρση γρίπης, αύξηση θνησιμότητας από πολλές αιτίες
- Θνησιμότητα\* που αποδίδεται σε γρίπη: **~ 13,3 / 100.000 πληθυσμό** (μέση τιμή για έτη 1990-1999, ΗΠΑ)
- Ισοδυναμεί με θνητότητα†: **~ 0,7-1,3/1000 ασθενείς [~1/1000]**
- Κυρίως άτομα με προϋπάρχοντα προβλήματα υγείας και άτομα >65 ετών\*
- Θνησιμότητα και θνητότητα που αποδίδεται σε γρίπη:
  - 0-49 ετών: **0,5 / 100.000** → **0,5-1,0/10.000 [~1/10.000]**
  - 50-64 ετών: **7,5 / 100.000** → **0,8-1,5/1000 [~1/1.000]**
  - 65+ ετών: **98,3 / 100.000** → **1-2% [~1/100]**
- Έτη με κυρίαρχο στέλεχος A/H3N2, πιο υψηλή θνησιμότητα

\* Πηγή: Thompson WW et al, JAMA 2003; MMWR 2008 (RR-7)  
† Υπολογισμός, με υπόθεση προσβολής 5-10% πληθυσμού (ECDC, 2009)

### Εκτιμήσεις για την Ελλάδα (αρχές Νοέμβριου 2009): φορτίο νοσηρότητας και ανάγκες σε υπηρεσίες υγείας (για α΄ κύμα πανδημικής γρίπης (H1N1) 2009)

	Παραδοχές Βρετανίας για σχεδιασμό (Σεπ. 2009) *	Παραδοχές Ε.Α. Επιτροπής Πανδημίας (Σεπ. 2009) *	Εμπειρία από Αυστραλία/NZ για α΄ κύμα (Οκτ. 2009) †	Παραδοχές Ε.Α. Επιτροπής Πανδημίας (Οκτ. 2009) †	Εκτιμήσεις για Ελλάδα
Κίνηση προσβολή (σύνολο α΄ κύματος)	έως 30% πληθυσμού	25% πληθυσμού	17,2% πληθυσμού ‡	10-20% πληθυσμού	1.100.000 - 2.200.000
Κίνηση προσβολή ανά εβδομάδα σε κορύφωση επιδημίας					
> σε εθνικό επίπεδο	έως 6,5% πληθυσμού	5,4% πληθυσμού		2,3-4,3% πληθυσμού	240.000 - 480.000
Νοσηλεία σε νοσοκομείο (σύνολο α΄ κύματος)	έως 1% ασθενών	0,5-1% ασθενών	0,1-0,2% ασθενών ‡		~2.200
Νοσηλεία σε ΜΕΘ (σύνολο α΄ κύματος)	έως 25% νοσηλευτών	15% νοσηλευτών	18,6% νοσηλευτών 2,27‰ πληθυσμού	18% νοσηλευτών	400-800
Διάρκεια νοσηλείας σε ΜΕΘ		15 ημέρες	7 ημέρες	14-21 ημέρες	
Κίνηση ΜΕΘ σε κορύφωση		900-1800			170-470 (μικ. 200-250)

Σύνολο πληθυσμού Ελλάδα: 11.200.000 (ΕΥΕ, 2007: 11.192.849)  
 \* Same flu UK planning assumptions. 9 September 2009. [http://www.dh.gov.uk/id/coronavirus/01\\_digitalassetsstore/010616/010616\\_104843.pdf](http://www.dh.gov.uk/id/coronavirus/01_digitalassetsstore/010616/010616_104843.pdf)  
 † The ANZCC Influenza Investigation, NE. 20 Oct 11, 2009. New South Wales public health network. Eurosurveillance 22 Oct 2009.  
 ‡ Παροδοχή/υπολογισμός από σύγκριση νοσηλείας σε νοσοκομείο: 17,2 ανά 100.000 πληθυσμό.

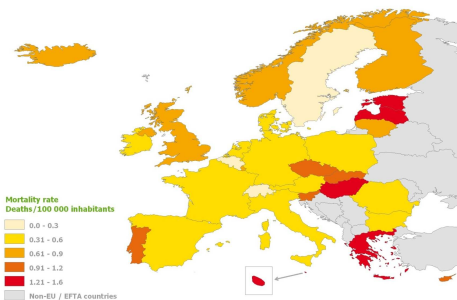
### Στόχοι των μέτρων πρόληψης για τη νέα γρίπη H1N1

1. Φάση περιχάρκωσης του ιού (έως 14 Ιουλίου 2009)
2. Φάση προστασίας των ασθενών (από 15 Ιουλίου 2009)
  - Στόχος Α: η φροντίδα για τους ασθενείς
  - Στόχος Β: η επιβράδυνση της εξάπλωσης της επιδημίας, η άμβλυνση της κορύφωσης της επιδημίας



### Οι εκτιμήσεις «εκ των υστέρων»

Mortality rate due to 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) in EU and EFTA countries, from 28 April 2009 to 12 April 2010



**Καταγεγραμμένη θνησιμότητα, A(H1N1)v:**  
 • χωρίς Ευρώπης, κυρίως: 0,3-1,2 / 100.000  
 • Ελλάδα: 1,3 / 100.000

**Εκτίμηση θνησιμότητας, εποχιακή γρίπη:**  
 • σύνολο ηλικιών: ~ 13 / 100.000  
 • 0-49 ετ.: ~0,5/100.000, 65+ ετ.: ~98/100.000

### Incidence of a cross-sectional serological study in England: a cross-sectional serological study

Elizabeth Miller, Katja Hoshino, Pia Harald, Elaine Starford, Nick Andrews, Maria Zambon. Lancet 2010; 375:1100-08

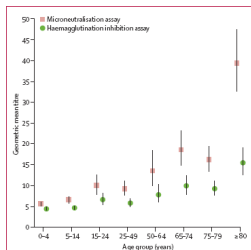


Figure 1. Geometric mean titres by age group as measured by the haemagglutination inhibition and microneutralisation assays in baseline serum samples obtained in 2008. Error bars represent 95%CI.

**Κύρια συμπεράσματα:**

- προστατευτική δράση αντισωμάτων που προϋπήρχαν, ιδίως σε άτομα μεγαλύτερων ηλικιών
- λοίμωξη x10 σε σχέση με εκτιμήσεις από επιδημιολογική επιτήρηση
- περίπου 1/3 παιδιών μολύνθηκαν με ιό γρίπης (H1N1)v κατά το θερινό κύμα στη Βρετανία (σε περιοχές με υψηλή επιτήρηση)
- κεντρική θέση παιδιών στη μετάδοση ιού γρίπης (H1N1)v

### Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population

Jason A. Greenbaum<sup>1</sup>, Maya F. Kotturi<sup>1</sup>, Yohan Kim<sup>1</sup>, Carla Oseroff<sup>1</sup>, Kerrie Vaughan<sup>1</sup>, Nima Salimi<sup>1</sup>, Randi Vita<sup>1</sup>, Julia Ponomarevko<sup>1</sup>, Richard H. Scheuerman<sup>1</sup>, Alessandro Sette<sup>1</sup>, and Bjorn Peters<sup>1,2</sup>

www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0911580106 PNAS | December 1, 2009 | vol. 106 | no. 48 | 20365-20370

Table 1. Number of influenza A H1N1 epitopes in the Immune Epitope Database

Epitope category	Recent seasonal H1N1 epitopes	Conserved in S-OIV	Conserved (%)
B-cell	26	8	31
T-cell, CD4 <sup>+</sup>	139	57	41
T-cell, CD8 <sup>+</sup>	78	54	69

It is known that crossreactive T-cell immune response can exist even between serologically distinct influenza A strains. Based on this observation and the data presented here, we hypothesized that it is possible that immune memory responses against swine-origin influenza virus exist in the adult population at the level of both B and T cells. However, our analysis also suggests that T cells would mediate such response predominantly, and in particular CD8<sup>+</sup> T cells. Such pre-existing immunity may lead to a less severe course of disease.

## Η λογική της ετοιμότητας για πανδημική γρίπη (H1N1) 2009

### Εκ των προτέρων

- Πανδημία: κανένας δεν έχει ανοσία, νόσηση μεγάλου αριθμού ατόμων (σχεδόν) ταυτόχρονα, καταπόνηση υπηρεσιών υγείας (ιδίως ΜΕΘ)
- Πανδημία (H1N1) 2009: ήπια νόσος στη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων
- Ανάγκη ετοιμασίας για «λογικά χειρότερη» εκδοχή βάσει τεκμηρίων

### Εκ των υστέρων

- **Νέο στοιχείο: διασταυρούμενη ανοσία** (κυρίως κυτταρική) με στελέχη που κυκλοφορούσαν τα προηγούμενα χρόνια, μεγάλος αριθμός με πολύ ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματική πορεία

## Εμβολιασμός για πανδημική γρίπη (H1N1) 2009

## Χρονοδιάγραμμα εμβολιασμού στην Ελλάδα

- Έναρξη εμβολιασμού για προσωπικό υγείας **16/11/2009**
- Έναρξη εμβολιασμού για άτομα υψηλού κινδύνου **23/11/2009**
- Έναρξη εμβολιασμού για γενικό πληθυσμό **1/12/2009**

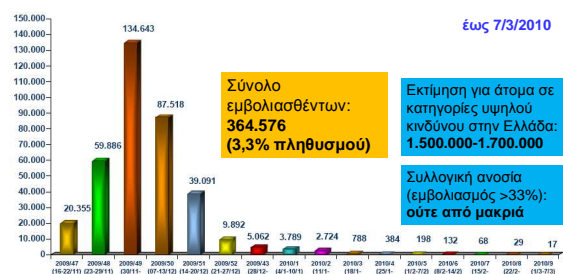
## Ιεραρχημένες προτεραιότητες εμβολιασμού για νέα γρίπη H1N1 (Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών, 18/9/2009) (1)

- Ομάδες υψηλού κινδύνου (με χρόνια νοσήματα ή επιβαρυντικούς παράγοντες)
  - Χρόνιες καρδιοαναπνευστικές παθήσεις
  - Ανοσοκαταστολή
  - Αιμοσφαιρινοπάθειες
  - Ασπληνία
  - Σακχαρώδης διαβήτης ή άλλο χρόνια μεταβολικό νόσημα
  - Χρόνιες νεφροπάθειες
  - Χρόνια νευρομυϊκά νοσήματα
  - Παιδιά και έφηβοι με χρόνια λήψη ασπιρίνης
  - Άτομα με μεταμόσχευση οργάνου
  - Έγκυες γυναίκες στο β' και γ' τρίμηνο κύησης

## Ιεραρχημένες προτεραιότητες εμβολιασμού για νέα γρίπη H1N1 (Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών, 18/9/2009) (2)

- Άτομα υψηλής προτεραιότητας
    - Επαγγελματίες υγείας (ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και άλλοι εργαζόμενοι)
  - Άτομα που φροντίζουν βρέφη <6 μηνών
- 
- Υγιή άτομα 19-49 ετών
  - Υγιή παιδιά και έφηβοι 4-18 ετών
  - Εργαζόμενοι σε υπηρεσίες αναγκαίες για εύρυθμη λειτουργία κράτους και κοινωνίας
  - Κλειστοί πληθυσμοί
  - Υγιή άτομα 50-64 ετών
  - Υγιή άτομα 65 ετών και άνω

## Αριθμός εμβολιασθέντων για πανδημική γρίπη (H1N1) 2009 κατά εβδομάδα

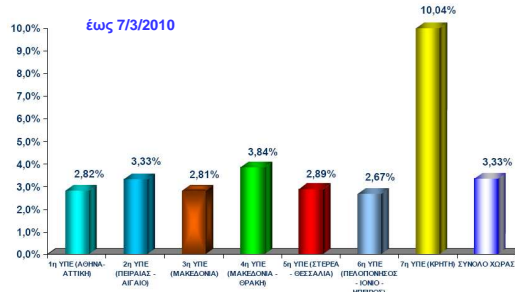




## Εμβολιασμός για πανδημική γρίπη (H1N1) 2009 κατά φάρα εμβολιασμού



## Κάλυψη με εμβολιασμό για πανδημική γρίπη (H1N1) 2009 κατά περιφέρεια



## Εμβολιασμός για πανδημική γρίπη (H1N1) 2009 σε επιλεγμένες Ευρωπαϊκές χώρες

Χώρα	Δόσεις εμβολίου που χορηγήθηκαν	Πληθυσμός 2009	Ποσοστό (%) εμβολιασμού
Ιταλία	898.562	60.045.068	1,5
Κύπρος	18.550	796.875	2,3
Ελλάδα	360.213	11.260.402	3,2
Ισπανία	1.541.157	45.828.172	3,4
Πορτογαλία	448.553	10.627.250	4,2
Ην. Βασίλειο	4.000.000	61.634.599	6,5
Δανία	426.700	5.511.451	7,7
Γερμανία	7.100.000	82.002.356	8,7
Γαλλία	5.700.000	64.350.759	8,9
Βέλγιο	2.000.000	10.750.000	18,6
Ουγγαρία	2.665.400	10.030.975	26,6
Ολλανδία	5.384.973	16.485.787	32,7
Φινλανδία	2.200.000	5.326.314	41,3
Νορβηγία	2.500.000	4.799.252	52,1
Σουηδία	5.958.921	9.256.347	64,4

Πηγή για στοιχεία εμβολιασμού: EMEA, δήλωση χωρών έως 1/3/2010

Πηγή για στοιχεία πληθυσμού: Eurostat

## Τα πανδημικά εμβόλια γρίπης H1N1 στην Ελλάδα

- Focetria (Novartis), Pandemrix (GSK)
- Με ανοσοενισχυτικό (adjuvant) [Focetria: MF59, Pandemrix: ASO3]
  - Πιο μεγάλη διάρκεια ανοσίας, πιο μικρή δοσολογία αντιγόνου
  - Περισσότερες τοπικές αντιδράσεις
  - Εμβόλιο νέας γρίπης χωρίς ανοσοενισχυτικό δεν κυκλοφορεί στην Ευρώπη
- Παρόμοια τεχνολογία με εμβόλια εποχιακής γρίπης (Fluad, Fluarix), διαφορά σε αντιγόνο από στέλεχος ιού
- Κλινικές δοκιμές: μερικές χιλιάδες (~30.000 / ~12.000)
- Ικανοποιητική ανοσογονικότητα (~90-100%)
  - Μετά ~3 εβδο., 10-59 ετ.: 1 δόση, <10 ετ. & 60+ ετ.: 2 δόσεις
- Υψηλό ποσοστό τοπικών αντιδράσεων
  - Π.χ. άλγος 50-70%

## Απόφαση για εισαγωγή εμβολίου: ανάγκη στάθμισης

Αβεβαιότητες



Ωφέλεια από εμβολιασμό

Παρενέργειες και κόστος

## Εκτιμήσεις θνητότητας νέας γρίπης H1N1

- Αρχικές εκτιμήσεις για σχεδιασμό μέτρων (Βρετανία 3/9/2009[1], ECDC 25/9/2009[2])
  - 0,5-1/1.000 ασθενείς
  - [ 5-10 / 10.000 ασθενείς ]
- ΗΠΑ [3] (από εκτιμήσεις υποδήλωσης με μαθηματικά μοντέλα)
  - 2,7/10.000 ασθενείς
  - [ 2-3 / 10.000 ασθενείς ]
- Εκτίμηση από δεδομένα Αυστραλίας [4] (παραδοχή AR 10-20%)
  - 0,4-0,7/10.000 ασθενείς
  - [ 0,5-1 / 10.000 ασθενείς ]

[1] UK Cabinet Office and Department of Health. Swineflu UK Planning Assumptions 3/9/2009.  
 [2] ECDC interim risk assessment. Pandemic H1N1 2009. 25 September 2009.  
 [3] Reed C et al. Emerg Infect Dis, Dec 2009 (eid 1512.091413, Epub ahead of print).  
 [4] New South Wales public health network. Eurosurveillance, 22 Oct 2009; 14(22):28-36.

### Σχετικός κίνδυνος\* σοβαρής νόσου (ανάγκη για νοσηλεία σε ΜΕΘ)

- Εγκυμοσύνη **x 10**
- Άσθμα και άλλο νοσ. αναπνευστικό **x 3**
- Μεγάλη παχυσαρκία **x 6**

\* σε σχέση με άτομα χωρίς κανένα παράγοντα κινδύνου

### Αποτελέσματα μελετών με “ψευδο-εμβόλια” (mock-up vaccines): επίδραση ανοσοενισχυτικού (adjuvant)

Immunogenicity results after two doses of candidate split/subunit vaccines with/without MF59C.1 adjuvant (mock-up strain H5N3)

Assay		GMTs and (95% CI)					
		7.5µg		15µg		30µg	
		Adjuvant	No adjuvant	Adjuvant	No adjuvant	Adjuvant	No adjuvant
HI	GMT	35 (18-67)	5 (2.59-9.64)	26 (14-51)	5 (2.67-9.35)	10 (5.34-19)	6.16 (3.19-12)
	% SC	60 (26-88)	0 (0-31)	40 (12-74)	0 (0-28)	18 (2-52)	10 (0-45)
MN	GMT	32 (23-45)	11 (7.68-15)	26 (19-37)	11 (8.26-16)	29 (21-40)	14 (11-20)
	% SC	80 (44-97)	10 (0-45)	100 (69-100)	18 (2-52)	100 (72-100)	30 (7-65)
SRH H5N3	GMT	92 (60-141)	4 (2.6-6.15)	77 (50-119)	13 (8.29-19)	72 (48-109)	7.83 (5.09-12)
	% SC	100 (69-100)	0 (0-31)	100 (69-100)	45 (17-77)	100 (72-100)	30 (7-65)
SRH H5N1	GMT	41 (30-56)	4 (2.93-5.45)	38 (28-52)	5.31 (3.95-7.13)	33 (25-45)	4 (2.93-5.45)
	% SC	90 (55-100)	0 (0-31)	80 (44-97)	0 (0-28)	82 (48-98)	0 (0-31)

Πηγή: S. Salmasso, Istituto Superiore di Sanita (ECDC vaccination conference, Dec 2009).

### Παρενέργειες που δηλώθηκαν στη Σουηδία μετά διενέργεια 1,4 εκατομ. δόσεων Pandemrix (Δεκ. 2009)

	Σχετιζόμενη	Σοβαρή	Μη σχετιζόμενη
Αλλεργική αντίδραση	10	3	2
Αναφυλακτική αντίδραση	5	5	1
Αγγειοοίδημα	5	3	0
Εξάνθημα	2	0	1
Ερυθρότητα	3	0	0
Οίδημα γλώσσας	2	0	1
Δύσπνοια	7	2	1
Βήχας	1	0	0

### Review

THE LANCET • Published online June 3, 2003

### @ Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence?

David C Wraith, Michel Goldman, Paul-Henri Lambert

- Case reports για σχέση π.χ.
  - Σύνδρομο Guillain-Barre – εμβόλιο γρίπης (1976)
  - Ορομυοπενική πορφύρα – MMR
  - Σκλήρυνση κατά πλάκας – HerB
- Όχι τεκμηρίωση αυξημένου κινδύνου από επιδημιολογικές μελέτες
- Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, άτομα με γενετική προδιάθεση (?)

#### Ανάγκη στάθμισης κινδύνων:

- Θεωρητικός κίνδυνος, απροσδιόριστος
- Πραγματικός κίνδυνος, μετρήσιμος

Table 2. Relative Incidence, 95% Confidence Interval, and Number of Episodes of Guillain-Barré Syndrome in Specified Intervals After Influenza and Pneumococcal Vaccines and a Consultation for Influenzalike Illness, United Kingdom, 1990–2005

Factor and Risk Period (Days)	RI*	95% CI	No. of Events
Influenza vaccination			
0–30	0.58	0.18, 1.86	3
31–60	0.39	0.10, 1.60	2
61–90	1.25	0.57, 2.73	7
0–90	0.76	0.41, 1.40	12
Pneumococcal vaccination			
0–90	0.61	0.08, 4.42	1
Influenzalike illness			
0–30	16.64	9.37, 29.54	15
31–60	4.70	1.70, 13.0	4
61–90	0		0
0–90	7.35	4.36, 12.38	19

Abbreviations: CI, confidence interval; RI, relative incidence. \* Adjusted for age and calendar month.

### Μελέτη για παράγοντες που προηγήθηκαν εκδήλωσης συνδρόμου Guillain-Barré.

Βρετανία, General Practice Research Database. 1990-2005.

Επεισόδια= 775 Ασθενείς = 669

Πηγή: Stowe J et al. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenza-like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. Am J Epidemiol 2009 Feb 1; 169:382-8

### Τα θεσμικά προβλήματα (1)

- Δεν πείστηκε ο ιατρικός κόσμος
- Θεσμικά προβλήματα
  - όχι αίσθηση ιατρικού κόσμου της ανάγκης για τεκμηρίωση – ζήτημα «κουλτούρας», εκπαίδευσης
  - όχι έννοια της ανάγκης για σύγκριση κινδύνων
  - όχι διάυλος έγκυρης και ταχείας επικοινωνίας με ιατρικό σώμα (π.χ. έγκυρο ιατρικό περιοδικό)
  - όχι συγκροτημένη και συστηματική επικοινωνιακή πολιτική (σαφείς καθορισμός υπευθύνων, συστηματική ανάγνωση τύπου, blogs κλπ. & χάραξη τακτικής)
  - συχνά κυριαρχία διοικητικού λόγου (και όχι επιστημονικού) από επίσημους φορείς

## Τα θεσμικά προβλήματα (2)

- ελλείψεις και συρρίκνωση ρόλου δομών δημόσιας υγείας στην περιφέρεια → παράδειγμα Κρήτης !!!
- όχι παράδοση ανεξάρτητου επιστημονικού φορέα δημόσ. υγείας (αξιοκρατία, διαφάνεια, ανεξάρτητη γνωμοδότηση)
- **Για εμβολιασμό (κυρίως εμβόλια παιδικής ηλικίας)**
  - όχι πρακτική «δήλωσης σύγκρουσης συμφερόντων»
  - όχι δομημένη ενημέρωση για παρενέργειες εμβολίων στην Ελλάδα – «ενημέρωση» από άλλες πηγές
  - όχι προνοιακή πολιτική για άτομα με αναγνωρισμένες παρενέργειες από εμβολιασμό
  - όχι στάθμιση συν-πλην νέων εμβολίων – όχι πολιτικές
  - όχι σύστημα επιτήρησης παρενεργειών εμβολίων
  - κεντρική θέση εταιρειών σε εκπαίδευση για εμβόλια

## Αστοχίες και λάθη χειρισμών

- Αρχική αντιμετώπιση σε «πολεμικό κλίμα»
  - συχνές ανακοινώσεις τύπου με ύφος «πολεμικού ανακοινωθέντος» για νέα κρούσματα
  - εβδομαδιαίες συνεντεύξεις τύπου Υπουργού Υγείας
  - θερμοκάμερες στα αεροδρόμια μέχρι τέλη Σεπτ (όχι τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα – φάση «προστασίας ασθενών» από 15/7)
- Παραγγελία εμβολίων
  - 1η παραγγελία, 8 εκατομ. δόσεις: -Αυγ. 2009 (!!!)
  - 2η παραγγελία, 8 εκατομ. δόσεις: 1 Οκτ 2009, χωρίς γνωμοδότηση επιστημονικού σώματος  
[  $P_c = 1 - (1 / R_0) \rightarrow 1 - (1/1,5) = 33\% \rightarrow \sim 40\%$  ]

## Συμπεράσματα

Ο χειρισμός της πανδημικής γρίπης (H1N1) του 2009 στην Ελλάδα έφερε στο προσκήνιο χρόνιες θεσμικές ανεπάρκειες του συστήματος υγείας και δημόσιας υγείας.

Επέδρασαν, επίσης, ειδικές αστοχίες και λάθη.

Να αντλήσουμε διδάγματα από την αντιμετώπιση της πανδημικής γρίπης (H1N1) 2009 για την αλλαγή των πραγμάτων, με έμφαση στη λειτουργία των θεσμών