

## Gripi vältimine, ravi ja kemoprofülakтика

(© Artikkel ilmus ajakirjas Lege Artis nr 8, 2003)

Kuulo Kutsar

Tervisekaitseinspeksioon

Gripp on aasta-aastalt korduv hingamisteede epideemilise iselomuga nakkushaigus, mille tekitajaks oleva gripiviiruse antigeenne struktuur muutub tuntud haigustekitajatest kõige kiiremini.

Oma kõrge epideemilise potentsiaali tõttu on gripp tänapäeva üks levinumatest nakkushaigustest, mille vastu on võimalik inimesi kaitsta nii vaktsiini kui kemoprofülaktiliste preparaatidega. Inimeste kaitsmine on seda tähtsam, et epideemia ja pandeemia tingimustes on elanike tabatus 1-5% ning vanurite ja kroonilisi haigusi põdevate inimeste tabatus 40-50% koos kõrge suremusega.

### Gripivaktsiin

Inimeste immuniseerimiseks kasutatakse inaktiveeritud gripivaktsiini, mis sisaldab kahte A-tüüpi (A/H1N1 ja A/H3N2) ning ühte B-tüüpi antigeeni. Vaktsiiniviiruse paljundatakse kanaembrüo rakkudes, mistõttu gripivaktsiin võib ka pärast hoolikat puhastamist sisaldada väikeses koguses munavalku. Säilitusainena on vaktsiini koostises aastakümneid kasutatud tiomersaali. Maailma Tervishoiuorganisatsioon ja autoriteetne USA nakkushaiguste ennetamise ja kontrolli keskus kinnitavad, et vaktsiinide koostises leiduvad üliväikesed tiomersaali kogused on nii lapse kui täiskasvanu organismile ohutud. (1,2,3)

Nimetatud koostisega vaktsiin kaitseb ka teatud erinevusega gripiviiruste (A/H1N2) vastu, kuid ei kaitse sootuks erineva struktuuriga (A/H5N1) viiruste eest.

### Gripivaktsiini efektiivsus

Inaktiveeritud gripivaktsiini efektiivsus sõltub mitmetest omavahel seostuvatest teguritest: 1) vaktsiiniviiruse antigeense struktuuri vastavusest antud perioodil ringlevate gripiviiruste struktuurile; 2) vaksineeritava inimese vanusest ja immuunkompetentsusest; 3) gripi kliinilise ja laboratoorse diagnostika täpsusest. Vaktsiiniviiruse antigeense struktuuri sarnasuse korral ringlevate gripiviirustega on vaktsiini kaitseefektiivsus laboris kinnitatud gripi vastu kuni 65 aasta vanustel inimestel 70-90% (4). Üle 65 aasta vanustel ja kroonilisi haigusi põdevatel hoolekandeesutustes mitte elavatel inimestel on vaktsiini efektiivsus keskmiselt 58% ning väldib 30-70% efektiivsusega pneumooniat ja hospitaliseerimist ning kuni 75% efektiivsusega surmajuhte (5). Hooldekodudes elavatel inimestel on vaktsiini kaitseefektiivsus olnud 30-40%, kuid aitab 50-60% efektiivsusega vältida hospitaliseerimist ja pneumooniat ning 80% efektiivsusega surmajuhte (6). Lapse organism moodustab kaitsval tasemel gripiviiruse antikehi alates kuue kuu vanusest. 1-15 aasta vanustel lastel on vaktsiini kaitseefektiivsus gripihaigestumise eest 77-91% (7) ning 6-24 kuu vanustel lastel üle 89% (8). Vaktsiini kaitseefektiivsus gripi-indutseeritud keskõrvapõletiku eest on 30% (8), kuid samas on andmeid ka selle puudumise kohta (8).

### Gripivaktsiini kasuefektiivsus

USAs tehtud gripivastase vaksineerimise uuringud kinnitavad selle kasuefektiivsust: töötavatel inimestel väheneb 34-44% võrra arstikülastuste arv, 32-45% võrra tööpäevade kadu ja 25% võrra antibiootikumide tarvitamine (4). 18-64-aastaste kroonilisi haigusi mittepõdevate inimeste ühe gripijuhu maksumus on 60-4000 dollarit (10) ja keskmine aastane kokkuvõtte 13,66 dollarit ühe vaksineeritud inimese kohta, kusjuures 78% sellest moodustas kokkuvõtte töö produktiivsuse vähenemise vältimise arvelt (11). USA-s oli 2001-2002 aasta gripihooajal 50-64-aastaste inimeste immuniseerimisega hõlmatus 35% ja 65-aastastel ning vanematel inimestel 67%, tervishoiutöötajatel 36% ning riskirühmadesse kuuluvatel inimestel 21-29%. Alates 1993. aastast korvab USA-s gripivastase immuniseerimise kulud haiguskindlustuse süsteem Medicare.(12)

### Gripivastase immuunvastuse kujunemine

Gripiviiruse vastane immuunsus põhineb eeskätt humoraalsel immuunsusel, st seerumiantikehade tekkel, kuid selles osalevad ka sekretoorsed IgA-antikehad ja rakuimmuunsus. Üks-kaks nädalat pärast esmasvaksineerimist ilmuvad verre viirusi neutraliseerivad, hemaglutinatsiooni pidurdavad ja neuraminidaasi antikehad, mis saavutavad kõrgtaseme kolmandal-neljandal nädalal. Viirusantikehad püsivad terve inimese veres kuid ja aastaid, riskirühma inimestel mõni kuu.

Vaktsiin-indutseeritud antikehad on gripiviiruse alltüübispetsiifilised ja need ei kaitse juhul, kui ringlusse ilmub muutunud antigeense struktuuriga viirus. Kaitsva efektiivsusega on neutraliseerivad antikehad tiitris 1:8 ja hemaglutinatsiooni pidurdavad antikehad tiitris 1:40 (vanuritel ja immuunkompetentsuse hälvetega inimestel 1:80).

Sekretoorsete IgA antikehade tase saavutab maksimumi 14. nakatumise järgsel päeval. Need antikehad esinevad süljes, rögas, ninaeritises, trahhea sekreedis. Enne antikehade ilmumist täidavad gripiviiruse vastast kaitsefunktsiooni tsütotoksilised T-lümfotsüüdid ning hingamisteede limaskestas rakkudes ka monotsüüdid.

### Kes kuuluvad vaksineerimisele?

Gripi vastu on soovitatav vaksineerida kõiki elanikke alates kuue kuu vanusest ning eriti vajalik on see gripi riskirühma kuuluvatele inimestele.

### Gripi riskirühmad

Gripi riskirühma kuuluvad need inimesed, kellel on suurenenud grippi nakatumise oht ning oht tõsiste gripijärgsete tüsistuste tekkeks.

- 65-aastased ja vanemad inimesed
- hooldeasutuste ja pikaajaliste kroonilisi haigusi põdevad patsiendid
- kroonilisi kopsu- ja vereringeelundkonna haigusi (sealhulgas bronhiaalastmat) põdevad täiskasvanud ja lapsed
- eelmise aasta jooksul korduvalt krooniliste ainevahetushaiguste (sealhulgas suhkurtõve), neeruhaiguste, hemoglobiнопaatiate ja immuunpuudulikkuse (sealhulgas HIV-nakkuse kaugelarenenud staadium, AIDS ja immuunsuppressioonravi saavad patsiendid) tõttu hospitaliseeritud või ravitud täiskasvanud ja lapsed
- kuue kuu kuni kaheksateistkümnepäevaste vanused lapsed ja noorukid, kes saavad pikaajalist aspiriinravi (Reye sündroomi tekke ohtu tõttu grippi nakatumisel)
- naised, kelle raseduse teine või kolmas trimester langeb gripihaigestumise sagedamise või epideemia perioodile
- krooniliste vereringe- ja hingamiselundkonna haiguste suure esinemissageduse tõttu kuuluvad Eestis eelisevaksineeritavate rühma ka 50-64 aasta vanused inimesed

Grippi nakatumise ja gripiviiruse riskirühma patsientidele levitamise vältimise näidustuse tõttu kuuluvad vaksineerimisele

- tervishoiutöötajad (sealhulgas kiirabitöötajad), kes on pidevas kontaktis grippi riskirühma kuuluvate patsientidega
- grippi riskirühma kuuluvate patsientide perekonnakontaktid (sealhulgas lapsed) ja nende hooldajad/põetajad
- hooldeasutuste töötajad
- kuni kahe aasta vanuste laste (neil esineb sageli gripitüsistusi) emad-isad ja muud hooldajad
- kuni kuue kuu vanuste laste emad-isad ja muud hooldajad, sest neid lapsi ei vaksineerita grippi vastu.

Grippi riskirühma mittekuuluvatest inimestest viibivad kõrgeenenud grippi nakatumise ohus ja kuuluvad eelisvaksineerimisele

- tervisekaitseametnikud
- inimestega tihedalt suhtlevad ja rahvarohketes kohtades töötavad inimesed: õpetajad, kasvatajad, sotsiaaltöötajad jm
- suletud kollektiivides elavad inimesed: ühiskodude elanikud, kaitsevälased, spordilaagrite elanikud, vangid jm
- grippi epideemiast haaratud maadesse reisivad inimesed

Rasedate ja rinnaga toitvate emade vaksineerimine

Inaktiveeritud gripivaktsiin ei kahjusta loote arengut.(13) Rasedus suurendab gripitüsistustuste tekke tõenäosust eeskätt nendel naistel, kes põevad kroonilisi haigusi. Seetõttu peaksid sellesse rühma kuuluvad rasedad naised olema vaksineeritud grippi vastu enne gripihooaja algust sõltumata raseduse perioodist. Gripivaktsiin ei ole ohtlik rinnaga toitvale emale ega imikule ning rinnaga toitmine omakorda ei mõjuta immunvastuse kujunemist.

Väikelaste vaksineerimine

Grippi hooaja eel on soovitatav vaksineerida kõiki lapsi, pöörates esmatähelepanu kuni kolme-nelja aasta vanustele lastele, kroonilisi haigusi põdevatele lastele, lasteaias ja koolis käivatele lastele. Nagu eelnevalt märgitud, vähendab nende laste nakatumise tõenäosust ka pereliikmete või hooldajate, aga ka õpetajate ja kasvatajate vaksineerimine grippi vastu.

HIV-nakatanud inimeste vaksineerimine

Gripp kulgeb HIV-nakkusega inimestel vähenenud immuunsuse foonil raskemas vormis, pikemaajaliselt ning tüsistuste tekke risk on suur.

Piisava immuunvastusega HIV-positiivse inimese organism vastab gripivaktsiinile normaalselt, vähenenud immuunvastusega (CD4-positiivsete T-lümfotsüütide arv on alla 400/mm<sup>3</sup>) organism puudulikult.(14) Vaksineerimine ei põhjusta HIV-nakkuse progresseerumist.

Kuna gripivaktsiin võib indutseerida positiivse immuunvastuse kujunemist, on soovitatav HIV-positiivseid inimesi vaksineerida enne gripihooaja algust.

Vaksineerimise vastunäidustused

Inaktiveeritud gripivaktsiini ei manustata

- munavalgu ülitundlikkuse korral

- ülitundlikkuse korral vaktsiini muude koostisosade suhtes
- ägeda palavikulise haiguse möödumiseni

#### Vaktsineerimise ajastamine

Arvestades gripi epidemioloogilise seire andmeid, on soovitatav gripivastane vaktsineerimine, alates eelnimetatud gripi riskirühmadest, Eestis läbi viia oktoobrikuus ning jätkata seda novembris-detsembris. Juhul kui uue hooaja gripivaktsiin on varakult saadaval, tuleks riskirühma kuuluvate patsientide vaktsineerimist alustada juba septembrikuus. Kuna gripi aktiivsus võib püsida märtsikuu lõpuni kuni aprilli alguseni, ei ole hilja inimesi vaktsineerida ka jaanuaris-veebruaris, sest gripi-immuunsus kujuneb välja teise immuniseerimisjärgse nädala lõpuks.

#### Vaktsineerimise kõrvalnähud

Inimestele gripivaktsiini põhjustatud võimalike kõrvalnähtude olemuse selgitamisel tuleks arstil rõhutada, et 1) tegemist on ohutu ja suure efektiivsusega vaktsiiniga, mis ei põhjusta grippi haigestumist ja 2) vaktsineerimise järgne haigestumine mõnda teise respiratoorsesse nakkusesse on juhuslik kokkulangemine, sest muid respiratoorseid viirusnakkusi põhjustavaid viirusi on kümneid (paragripi, respiratoor-süntsütiaalne, adeno-, entero-, rino- jm viirused).

#### *Vaktsineerimisjärgsed kohalikud reaktsioonid*

Kohalikud reaktsioonid võivad tekkida peamiselt lastel.

- Valulikkus süstimiskohal kestusega kuni kaks päeva (esinemissagedus 10-64%)
- Kerge turse ja punetus (20-28%)
- Lööve (väga harva)

#### *Vaktsineerimisjärgsed süsteemsed reaktsioonid*

Võivad esineda eeskätt nendel lastel, kes ei ole varem kokku puutunud gripiviiruse antigeeniga, või kroonilisi haigusi põdevate lastel. Süsteemsed reaktsioonid võivad ilmuda kuus kuni kaksteist tundi pärast vaktsiini manustamist ja kaovad ühe-kahe päeva möödumisel.

- palavik
- halb enesetunne
- lihasevalu
- allergiline astmahoog, anafülaksia, angioödem, nõgesetõvelööve (väga harva)
- kirjanduses on andmeid Guillain-Barré sündroomi esinemise kohta sagedusega üks juht ühe miljoni vaktsineeritu kohta kuue nädala jooksul pärast vaktsineerimist (22)

#### Samaaegne vaktsineerimine teiste vaktsiinidega

Inaktiveeritud gripivaktsiin ei avalda pärssivat toimet teiste inaktiveeritud ja elusvaktsiinide poolt indutseeritud immuunvastusele. Seetõttu võib täiskasvanuid samaaegselt vaktsineerida muude vaktsiinidega, näiteks vanemaelisi pneumokokinakkuse vastu ning lapsi samaaegselt riikliku immuniseerimiskava alusel ette nähtud vaktsiinide manustamisega.

#### Vaktsineerimine gripiepidemia ajal

Gripiepidemia või pandeemia saabumist on objektiivselt raske ette ennustada. Seetõttu peaks

- riigil olema pidevalt uuendatav gripivaktsiini varu elanikkonna massilise immuniseerimise läbiviimiseks
- riigil olema strateegiline plaan elanike immuniseerimise korraldamiseks sõltuvalt kujunevast epidemioloogilisest olukorrast
- tervishoiusüsteem eelnevalt kindlaks määrama vaksineeritavad riskirühmad, nende suurused ja vaksineerimise prioriteedid
- tervishoiusüsteem arvestama gripivaktsiini hankimisel seda, et epideemia või pandeemia tingimustes tuleb suure tõenäosusega ühte inimest vaksineerida kaks korda rutiinse ühe korra asemel
- tervishoiusüsteemil olema efektiivne vaktsiini jaotamise, vaksineerimise ohutuse ja kõrvalnähtude seire mehhanism.

Normaalse funktsioneerimise tagamiseks ja eriti ohustatud inimeste kaitsmiseks epideemia/pandeemia ajal määratakse epideemiaste/pandeemiaste vahelises perioodis kindlaks vaksineerimise prioriteedid ja riskirühmad. Riskirühmade koosseis ja iseloomustus on eelnevalt kirjeldatud.

Tähtsuse vähenemise järjekorras on vaksineerimise prioriteetrühmad järgmised:

- inimesed, kes tagavad riigi funktsioneerimise: valitsuse liikmed ja riigiasutuste ametnikud, politsei, kaitsevägi ning tervisekaitse- ja tervishoiutöötajad
- inimesed, kes põevad raskekujulisi kroonilisi haigusi ning 65-aastased ja vanemad inimesed, keda ohustavad gripi tüsistused ning võimalik letaalne lõpp
- terved täiskasvanud ja lapsed, keda ei ohusta gripi tüsistused □ selle rühma koosseisu määramisel tuleb arvestada seda, et suure hulga töötajate üheaegne tööprotsessist väljalangemine põhjustab olulist majanduslikku kahju; samasugust mõju avaldab laste massiline haigestumine, sest neid põetavad vanemad lülituvad välja tööprotsessist.

Paljude maade kogemus kinnitab, et laste massiline vaksineerimine gripi inaktiveeritud vaktsiiniga ei tõkesta pandeemia levikut elanikkonna hulgas ning seetõttu ei ole otstarbekas planeerida selle elanikerühma massimmuniseerimist.

Gripi profülaktika ja ravi viirusevastaste preparaatidega

Viirusevastased preparaadid ei asenda gripivaktsiini kasutamist.

Tuntumad gripiviiruse vastased preparaadid on sanamiviir (Relenza), oseltamiviir (Tamiflu), amantadiin ja rimantadiin.

Amantadiin ja rimantadiin on keemiliselt sarnased preparaadid, mis kuuluvad adamantaanide rühma ning millel on ainult A-gripiviiruse vastane toime. Amantadiini (Amantadin-ratiopharm) müügiluba on Eestis antud kui parkinsonismi ravimi müügiluba. Rimantadiin puudub □Pharmaca Estica 2003□ andmetel üldse Eesti ravimiturult.(15) Sanamiviir ja oseltamiviir on neuraminidaasi inhibiitorid ja neil on nii A- kui B-gripiviiruse vastane toime.

*Gripi profülaktika*

Amantadiini ja rimantadiini A-gripiviiruse vastane profülaktiline efektiivsus on 70-90% ning need ei pärsi gripivastase humoraalse immuunsuse kujunemist. (10) Sanamiviiri ja oseltamiviiri profülaktiline efektiivsus on 82-84% (16, 17). Andmed puuduvad nende preparaatide profülaktilise efektiivsuse kohta immuunpuudulikkusega inimestel.

*Gripi kemoprofülaktiline strateegia*

- Juhul kui gripi riskirühma kuuluvaid inimesi vaksineeriti nakatumisohu kõrgperioodil . puhangu või epideemia vallandumisel □ tuleb neid kaitsta kemoprofülaktiliste preparaatidega kaks nädalat, st kuni immuunsuse kujunemiseni
- Juhul kui kuni üheksa aasta vanust last ei ole kunagi varem vaksineeritud gripi vastu, tuleb temale nelja nädalase intervalliga manustada kaks doosi vaktsiini. Seetõttu tuleb last kaitsta kemoprofülaktiliste preparaatidega esimese ja teise doosi manustamise vahelises neljanädalases perioodis ning lisaks kahe nädala jooksul pärast teise doosi manustamist.
- Epideemia kõrgperioodis tuleb kemoprofülaktiliste preparaatidega kaitsta vaksineerimata tervishoiu-, hooldekodude, sotsiaalhoolduse töötajaid, tervisekaitseametnikke, õpetajaid, lasteaednikke ja riskirühma patsientidega lähikontaktis olevaid muid inimesi
- HIV-nakkusega ja teisi immuunpuudulikkusega inimesi on soovitatav kaitsta kemoprofülaktiliste preparaatidega vaatamata sellele, kas nad on vaksineeritud või mitte
- Kemoprofülaktilikat peaksid saama epideemia kõrgperioodis isikud, kellel esinevad vaksineerimise vastunäidustused või muudel põhjustel mittevaksineeritud isikud
- Teatud riskirühma vaksineerimata patsientidele tehakse epideemia/pandeemia ajal kemoprofülaktilikat kestvusega alates neljast nädalast
- Suletud kollektiivides tehakse immubiseerimata inimestele epideemia/pandeemia ajal kemoprofülaktilikat kestvusega kaks nädalat
- Gripihaigega kokku puutunud inimestele tehakse kemoprofülaktilikat kestvusega üks nädal
- Kemoprofülaktilisi preparaate ei kasutata gripi epideemilise/pandeemilise leviku tõkestamiseks

### *Gripi ravi*

Gripi raviks kasutatakse eeskätt neuraminidaasi inhibiitoreid.

- Ravi alustatakse hiljemalt 48 tundi pärast tõenäolist nakatumist
- Ravitakse eeskätt riskirühma kuuluvaid ja 65 aasta vanuseid ja vanemaid inimesi, kellel võivad suure tõenäosusega tekkida gripijärgsed tüsistused
- Sanamiviir ja oseltamiviir lühendavad mittetüsistunud A- ja B-gripi kestvust ühe päeva võrra
- Viirusevastaste preparaatide kasutamine ei väldi gripi tüsistuste (näiteks bakter- või viiruspneumoonia) teket; on andmeid, et oseltamiviir vähendab lastel keskkõrvapõletiku esinemise sagedust (18)
- Ei ole piisavaid andmeid viirusevastaste preparaatide efektiivsuse kohta lastel
- Viirusevastase ravimresistentsuse kujunemise vältimiseks soovitatakse amantadiin- või rimantadiinravi lõpetada vastavalt kliinilisele näidustusele, kuid vähemalt kolm kuni viis päeva pärast ravi alustamist või 24-48 tundi pärast haigusnähtude kadumist. Sanamiviiri või oseltamiviiri ravi kestvus on viis päeva
- USA Toidu- ja Raviamet (FDA) soovitab kasutada rimantadiini gripi raviks ainult täiskasvanutel, kuid Ameerika Pediaatria Akadeemia andmetel võib seda kasutada ka lastel (19)
- Sanamiviiri kasutatakse A- ja B-gripi ravimiseks 12 aastastel ja vanematel patsientidel. FDA lubab seda manustada lastele alates seitsme aasta vanusest. Laktoosi-talumatusega inimesed peavad arvestama seda, et sanamiviir sisaldab abiainaena laktoosi
- Oseltamiviiri kasutatakse A- ja B-gripi ravimiseks alates ühe aasta vanusest ning profülaktikaks alates 13 aasta vanusest

*Tamiflu* kasutajate tähelepanu tuleb juhtida Pharmaca Estica 2003 □s esitatud vastuolulisele informatsioonile: preparaadi näidustustes on märgitud, et □näidustus põhineb gripi kliinilistel uuringutel, kus peamiseks gripi põhjustajaks oli A-tüüpi gripiviirus□, kuid farmakoloogiliste omaduste all märgitakse, et □oseltamiviiri viirusevastast aktiivsust A- ja B-gripi puhul toetasid tervetel vabatahtlikel teostatud uuringud□ (15). Tervetel inimestel ei ole oseltamiviiri viirusevastast toimet võimalik uurida; tegemist oli vabatahtlikult grippi nakatatud tervete täiskasvanutega. Teadaolevalt omab oseltamiviir nii A- kui B-gripiviiruse paljunemist pärssivat toimet (20).

#### Ravimiresistentsus

Amantadiini ja rimantadiini ristiravimresistentsus võib kujuneda ühel kolmandikul patsientidest, kuid ravimresistentsete gripiviiruste levikusagedus ja tähtsus gripi epidemioloogias ei ole tuntud. Sanamiviir ja oseltamiviir on kliinilises kasutuses olnud suhteliselt lühikest aega ning seetõttu on nende poolt indutseeritud ravimresistentsuse kohta andmeid vähe: olemasolevatel andmetel varieerub ravimresistentsuse kujunemise sagedus 1-8% piires (21).

Viirusevastased preparaadid ei pärsi gripivaktsiini toimet.

#### Kirjandus

1. CDC. Recommendations regarding the use of vaccines that contain thimerosal as a preservative. *MMWR* 1999;48:996-990.
2. CDC. Summary of the joint statement on thimerosal in vaccines. *MMWR* 2000;49:622,631.
3. WHO Statement on thiomersal. August 2003.
4. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1655-1663.
5. Nichol KL, Wuorenma J, v. Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998;158:1769-1776.
6. Monto AS, Hornbuckle K, Ohmir SE. Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2001;154:155-160.
7. Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:733-740.
8. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JI et al. Efficacy of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in children. *Pediatr Acad Soc Annual Meeting Abstracts*. Baltimore,2002.
9. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen R. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children *Am J Dis Child* 1991;145:445-448.
10. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000;18:957-1030.
11. Nichol KL. Cost-benefit analysis to vaccinate healthy working adults against influenza. *Arch Intern Med* 2001;161:749-759.
12. CDC. Implementation of the Medicare influenza vaccination benefit □ United States, 1993. *MMWR* 1994;43:771-773.
13. Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, Hartz SC, Rosenberg L, Slone D. Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *Int J Epidemiol* 1973;2:229-235.

14. Kroon FP, v. Dissel JT, de Jong JC, Zwinderman K. Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study. *Vaccine* 2000;18:3040-3049.
15. *Pharmaca Estica* 2003;140,1287,1289.
16. Hayden FG, Armar RL, Schilling M. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999;341:1336-1343.
17. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis* 2002;186:1582-1588.
18. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127-133.
19. American Academy of Pediatrics. Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases. 25 ed, 2000.
20. Roche Laboratories Inc. Tamiflu (oseltamivir phosphate) capsules. Product information. Nutley, NJ, 2000.
21. Jackson HC, Roberts N, Wang ZM, Belshe R. Management of influenza: use of new antivirals and resistance in perspective. *Clin Drug Invest* 2000;20:447-454.
22. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L et al. Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998;339:1797-1802.