



# **Literatür Saati** **Son Yılda ne ıkanlar** **Viral Enfeksiyonlar**

**Dr. Cumhuri ARTUK**

**SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi**

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.**

**9. Türkiye EKMUD Uluslararası Bilimsel Platformu**

**22 Mayıs 2021, Online Kongre**

# Son Yılda Öne Çıkan Literatürler

- Pubmed
- Son 1 yıl içerisinde
  - Viral enfeksiyonlar ➡ 104,416
  - Viral enfeksiyon, Covid-19 ➡ 77,284
  - Viral enfeksiyon, non-Covid-19 ➡ 586

ORIGINAL ARTICLE

## Randomized Trial of a Vaccine Regimen to Prevent Chronic HCV Infection

Kimberly Page, Ph.D., M.P.H., Michael T. Melia, M.D., Rebecca T. Veenhuis, Ph.D.,  
Matthew Winter, D.D.S., Kimberly E. Rousseau, B.S., Guido Massaccesi, B.S.,  
William O. Osburn, Ph.D., Michael Forman, B.S., Elaine Thomas, M.D.,  
Karla Thornton, M.D., M.P.H., Katherine Wagner, M.I.P.H.,  
Ventzislav Vassilev, Ph.D., Lan Lin, M.D., Paula J. Lum, M.D., M.P.H.,  
Linda C. Giudice, M.D., Ph.D., Ellen Stein, M.P.H., Alice Asher, R.N., Ph.D.,  
Soju Chang, M.D., Richard Gorman, M.D., Marc G. Ghany, M.D., M.H.Sc.,  
T. Jake Liang, M.D., Michael R. Wierzbicki, Ph.D., Elisa Scarselli, M.D.,  
Alfredo Nicosia, Ph.D., Antonella Folgori, Ph.D., Stefania Capone, B.S.,  
and Andrea L. Cox, M.D., Ph.D.

Page K, Melia MT, Veenhuis RT, Winter M, Rousseau KE, Massaccesi G, Osburn WO, Forman M, Thomas E, Thornton K, Wagner K, Vassilev V, Lin L, Lum PJ, Giudice LC, Stein E, Asher A, Chang S, Gorman R, Ghany MG, Liang TJ, Wierzbicki MR, Scarselli E, Nicosia A, Folgori A, Capone S, Cox AL.

### **Randomized Trial of a Vaccine Regimen to Prevent Chronic HCV Infection.**

N Engl J Med. 2021 Feb 11;384(6):541-549. doi: 10.1056/NEJMoa2023345.

# Giriş

- HCV enfeksiyonu, dünya çapında
  - En yaygın kan yoluyla bulaşan viral enfeksiyonlardan biri
  - Bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin önde gelen nedenlerinden
- DAA tedavilerle yüksek tedavi oranlarına rağmen,
- 71 milyondan fazla insan kronik HCV enfeksiyonu ile yaşıyor
- Tahmini olarak 1,75 milyon yeni enfeksiyon
- Her yıl HCV enfeksiyonundan yaklaşık 400.000 ölüm

# Giriş

- 2009'dan 2018'e kadar, HCV enf insidansı
  - ABD'de üç katına çıktı
  - Opioid enjeksiyonundaki artışlarla...
- Yeni HCV enfeksiyonlarının önlenememesi,
- DSÖ 2030 küresel eliminasyon hedefi için önde gelen tehdit
- Koruyucu bir HCV aşısı,
  - Bulaşmayı kesintiye uğratarak
  - Eliminasyon hedeflerine ulaşmak için
  - Önemli bir araç sağlayacak...

# Amaç

- HCV genotip 1b'nin
- (ChAd3-NSmut ve MVA-NSmut, GlaxoSmithKline) yapısal olmayan proteinlerini (NS) kodlayan
  - Rekombinant şempanze adenovirüs 3 (ChAd3) ve
  - Rekombinant modifiye aşı Ankara (MVA) vektörleri ile
  - Heterolog bir prime-boost aşılama stratejisi değerlendirildi
- Faz-1 çalışmasında,
  - Bu aşı rejiminin T hücre yanıtlarını indüklediğini
  - Klinik olarak kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğu belirlendi

# Amaç

- Birincil hedefleri,
  - Enfeksiyon riski yüksek olan HCV bulaşmamış kişilere uygulandığında
  - ChAd3-NSmut ve MVA-NSmut'un güvenliğini değerlendirmek
  - Kronik HCV enfeksiyonunun önlenmesinde
  - Aşı rejiminin plasebodan daha etkili olup olmayacağını belirlemek...
- İkincil amaç,
  - Aşı immünojenitesini değerlendirmek...

# Method

- Faz 1-2 çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmayı
  - 2012 ve 2018 yılları arasında
  - Johns Hopkins Üniversitesi'nde, California Üniversitesi, San Francisco; ve New Mexico Üniversitesi gerçekleştirilmiş
- Katılımcılar, randomizasyondan önceki 90 gün içinde
  - 18 ila 45 yaşları arasında
  - İlaç enjekte etmiş sağlıklı,
  - HCV ile enfekte olmamış yetişkinlerdi
- 68 katılımcı kaydedildikten sonra, veri ve güvenlik izleme kurulu 2. aşamanın başlatılmasını önerdi...



# Method

- Katılımcılar, her çalışma ziyaretinde
  - Risk azaltma danışmanlığı ve
  - Madde kullanımı tedavisi ve
  - Şırınga kullanım eğitimi
- HCV enfeksiyonu kapmış olan tüm katılımcılar,
  - HCV tedavi değerlendirmesi dahil olmak üzere
  - Klinik takip için bağımsız doktorlara yönlendirildi

# Method

- İlaç enjekte eden HCV bulaşmamış kişiler,
  - 0. günde ChAd3-NSmut aşısının ( $2.5 \times 10^{10}$  viral partikül) IM
  - 56. günde MVA-NSmut aşısını ( $1.8 \times 10^8$  plak-forming ünite) almak üzere rastgele atandı (aşı grubu)
  - 0. ve 56. günlerde salin plasebo (plasebo grubu).
- Randomizasyon 1: 1 oranında gerçekleşti
  - cinsiyete ve IFNL3 genotipine göre tabakalandırıldı,
  - Her iki faktör de kronik HCV enfeksiyonuna ilerleme olasılığını değiştirdi
- Hem ChAd3-NSmut hem de MVA-NSmut,
- HCV polimerazın katalitik bölgesine dahil edilen etkisizleştirici bir mutasyonla
  - HCV 1b genotipinden NS3, NS4, NS5A ve NS5B'yi kodladı

# Method

- Veri ve güvenlik izleme kurulu,
  - Güç ve örnek boyutu gereksinimleri için
  - Güvenlik, immünojenite ve dahil edilme şartlarına
  - Odaklanarak ara analizleri gözden geçirdi...
- Araştırmacılar, çalışma boyunca
  - Randomizasyon atamalarından
  - Sonuçlarından habersizdi...
- Katılımcılar, kayıt olduktan sonra
  - 20 ay HCV enfeksiyonu için
  - HCV tespitinden sonra 9 ay boyunca aylık olarak izlendi...

# Method

- Yeni Geliştirilen İlaç Protokolü çerçevesinde
  - Federal ve yerel etik kurul onayları alınmış
    - Johns Hopkins Üniversitesi
    - Kaliforniya Üniversitesi
    - New Mexico Üniversitesi
    - Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü
    - FDA
  - Katılımcılardan yazılı onamları alınmış

# Method

- Güvenlik analizleri her katılımcı için
  - İlk aşı veya plasebo alım sonrası
- Yan etki takibi çalışma süresince
  - Her enjeksiyon sonrası 8 gün içerisinde; Ciddi, lokal yan etki
  - Her enjeksiyon sonrası 1 aylık periyotla; Laboratuvar değerlendirme
    - BK, Plt, Hb, ALT, Kre
    - Bayan katılımcılar için ➔ İdrar gebelik testi
- Gebeler çalışma dışı bırakılmış

# Method

- Etkinlik değerlendirilmesi
- Katılımcılar aylık kalitatif HCV-RNA testi (gen-Probe)
- Pozitifler;
  - Kantitatit HCV-RNA
  - Genotiplendirme
- HCV enfeksiyonu
  - Önceki HCV-RNA testi negatif olup pozitifleşenler
  - Tarihide; son negatif ilâ ilk pozitif tarihinin ortası

# Method

- Birincil etkinlik son noktası,
  - 6 ay boyunca kalıcı viremi olarak tanımlanan
  - Kronik HCV enfeksiyonu
- Kalıcı viremi, HCV RNA'nın tespit edildiği ilk ziyarette ve
  - Enfeksiyondan sonraki 6. ayda kanda aynı virüsün (HCV çekirdek – E1 bölgesinin sıralaması ve hiyogenetik analiz ile doğrulanan) varlığı...
- HCV sekans analizinde bağımsız bir uzman,
  - Olay enfeksiyonu sırasında ve daha sonraki zamanda
  - Aynı virüsle enfeksiyonu doğrulamak için sekansları karşılaştırdı.

# Method

- Viral klirens tarihi,
  - Tespit edilebilir HCV RNA'sı ile
  - Son test ile tespit edilemeyen HCV RNA ile
  - İki ardışık testin ilki arasındaki aralığın orta noktası olarak tanımlandı



# Method

- T-hücreleri yanıtları,
- Başlangıçta (herhangi bir enjeksiyon yapılmadan önce) ve
  - İlk enjeksiyondan 30 ve 56 gün sonra (ChAd3-NSmut veya plasebo) ve
  - Ayrıca 7 ve ikinci enjeksiyondan 34 gün sonra (MVA-NSmut veya plasebo) İnterferon-gama seviyeleri ELISpot ile ölçüldü...

# Method

- İstatistiksel Analiz;
- Örneklem boyutu hesaplamada;
  - 6 aylık Kronik HCV enfeksiyonu insidansının
  - Aşı grubu & Plasebo grubu ➔ %60 daha düşük
- Çift taraflı log-rank testi ile
  - 43 Kronik HCV enfeksiyonun
  - %85 güç sağlayacağı
- Plasebo grubunda kronik enf insidansı ➔ yıllık %14
  - 1,5 yıllık izlemde, 292 katılımcıyla ➔ 43 kronik enf
  - Katılımcıların %65'nin protokol başına popülasyonda kalabileceği
  - 450 katılımcı, insidans düşük olduğundan ➔ 540 hedef katılımcı

# Sonuçlar

- 991 takip edilen, 548 dahil edilen
- Dışlamanın en sık nedeni
  - Hekim muayenesinde tespit edilen sağlık problemi
  - Anormal laboratuvar değerine sahip olma
  - 103 kişi bu nedenle dışlandı
- 548 kişi randomize aşı & plasebo
  - 1 kişi plasebo grubunda olmasına karşın
  - 2 doz aşı olduğu için
  - Aşı grubuna dahil edildi
- 546 kişi ilk doz, 455 kişi 2 doz aşı veya plasebo

**Table 1. Baseline Characteristics of the Participants.**

Characteristic	Vaccine Group (N = 275) <sup>†</sup>	Placebo Group (N = 273) <sup>†</sup>	All Participants (N = 548)
Age — yr			
Median	30.0	29.0	29.0
Range	18–45	18–45	18–45
Sex — %			
Female	22	23	22
Male	78	77	78
Body-mass index <sup>†</sup>			
Median	24.4	24.3	24.3
Range	17.2–55.5	16.8–53.4	16.8–55.5
Hispanic ethnic group — % <sup>‡</sup>	15	14	14
Race or ethnic group — % <sup>‡</sup>			
American Indian or Alaska Native	3	<1	2
Asian, Native Hawaiian, or Pacific Islander	1	1	1
Black or African American	23	19	21
White	58	64	61
Multiracial	12	11	11
Not reported	3	4	4
<i>IFNL3</i> CC genotype — % <sup>§</sup>	41	41	41

\* One participant who had been randomly assigned to the placebo group was erroneously given vaccine for both doses and is classified within the vaccine group in all summaries and analyses.

<sup>†</sup> The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

<sup>‡</sup> Race and ethnic group were reported by the participants.

<sup>§</sup> The *IFNL3* CC genotype, which has been shown to enhance resolution of hepatitis C virus (HCV) infection,<sup>17</sup> was determined from the rs12979860 single-nucleotide polymorphism.

# Sonuçlar

- Takip sürecinde 75 kişide HCV enf gelişti
  - 37 kişi (%13) aşı grubunda
  - 38 kişi (%14) plasebo grubunda
  - Aşı grubundan 2 kişi akut HCV enf için tedavi aldı
- 36 kişide 6 ay sonunda Kronik enf
  - 19 kişi (%7) aşı grubunda
  - 17 kişi (%6) plasebo grubunda
- 9 kişide 6 ay sonunda viremi yok
  - 5 kişi aşı grubu
  - 4 kişi plasebo grubu

**Table 2. Vaccine Efficacy against Chronic HCV Infection at 6 Months.\***

Analysis and Population†	Vaccine (N=275)		Placebo (N=273)		Vaccine Efficacy (95% CI)‡	Hazard Ratio (95% CI)§	P Value¶
	Censored Data	Chronic Infection	Censored Data	Chronic Infection			
		<i>number of participants</i>			<i>percent</i>		
Primary efficacy analysis, per-protocol population	261	14	259	14	-53 (-255 to 34)	1.53 (0.66–3.55)	0.31
Secondary efficacy analysis, modified intention-to-treat population	256	19	257	17	-66 (-250 to 21)	1.66 (0.79–3.50)	0.18

\* Included in the table are participants who received the assigned injections plus the two participants (one in each group) who received no injections. Participants' data were included at the point at which the protocol definition of chronic infection was met or were censored at the point at which at least one of the analysis population criteria was no longer met, whichever came first.

† The modified intention-to-treat population included all participants who received the first injection, were HCV negative at the time of the first injection, and had sufficient follow-up data (at least three clinic visits after the second injection). The per-protocol population included participants who met the criteria for the modified intention-to-treat population, received both injections, and had no major protocol deviations that would compromise the assessment of vaccine efficacy.

‡ Vaccine efficacy was calculated as  $100 \times (1 - \text{hazard ratio})$ .

§ Hazard ratios and 95% confidence intervals were obtained from a stratified Cox regression.

¶ P values are from a score test comparing the groups, obtained from stratified Cox regression.

|| In the per-protocol analysis, 202 vaccine recipients and 199 placebo recipients were eligible for the 6-month analysis throughout their follow-up or until their visit 6 months after infection, whichever came first. In total, 73 of 275 vaccine recipients and 74 of 273 placebo recipients were excluded because they met one or more exclusion criteria before that time point (Table S5).

Aşının etkin olduğuna dair kanıt yok



**Table 3. Safety End Points.\***

Event	Participants with an Event after Dose 1		Participants with an Event after Dose 2		Participants with an Event after Either Dose	
	no./total no.	% (95% CI)	no./total no.	% (95% CI)	no./total no.	% (95% CI)
<b>Vaccine- or placebo-related serious adverse event</b>						
Vaccine	0/274	0 (0–1)	0/228	0 (0–2)	0/274	0 (0–1)
Placebo	0/272	0 (0–1)	0/227	0 (0–2)	0/272	0 (0–1)
<b>Severe solicited local adverse event††</b>						
Vaccine	0/274	0 (0–1)	1/228	<1 (0–2)	1/274	<1 (0–2)
Placebo	0/272	0 (0–1)	0/227	0 (0–2)	0/272	0 (0–1)
<b>Severe solicited systemic adverse event†‡</b>						
Vaccine	0/274	0 (0–1)	1/228	<1 (0–2)	1/274	<1 (0–2)
Placebo	0/272	0 (0–1)	0/227	0 (0–2)	0/272	0 (0–1)
<b>Any laboratory adverse event</b>						
Vaccine	70/258	27 (22–33)	73/220	33 (27–40)	102/262	39 (33–45)
Placebo	48/259	19 (14–24)	49/224	22 (17–28)	76/261	29 (24–35)
<b>Grade 3 or 4 laboratory adverse events</b>						
<b>Increase in ALT level§</b>						
<b>HCV-infected</b>						
Vaccine	1/4	25 (1–75)	4/8	50 (19–81)	4/8	50 (19–81)
Placebo	0/5	0 (0–100)	3/9	33 (10–68)	3/10	30 (9–62)
<b>HCV-uninfected</b>						
Vaccine	1/258	<1 (0–2)	0/213	0 (0–2)	1/262	<1 (0–2)
Placebo	0/258	0 (0–1)	0/217	<1 (0–2)	1/260	<1 (0–2)
<b>Increase in creatinine level</b>						
Vaccine	0/258	0 (0–1)	0/220	0 (0–2)	0/262	0 (0–1)
Placebo	0/259	0 (0–1)	0/224	0 (0–2)	0/261	0 (0–1)
<b>Decrease in hemoglobin level</b>						
Vaccine	0/258	0 (0–1)	0/220	0 (0–2)	0/262	0 (0–1)
Placebo	0/259	0 (0–1)	0/224	0 (0–2)	0/261	0 (0–1)
<b>Increase in white-cell count</b>						
Vaccine	0/258	0 (0–1)	0/220	0 (0–2)	0/262	0 (0–1)
Placebo	0/259	0 (0–1)	0/224	0 (0–2)	0/261	0 (0–1)
<b>Decrease in platelet count</b>						
Vaccine	1/258	<1 (0–2)	0/220	0 (0–2)	1/262	<1 (0–2)
Placebo	0/259	0 (0–1)	0/224	0 (0–2)	0/261	0 (0–1)

\* The denominator for percentages was the number of participants who received at least one dose in each group for each dose number.

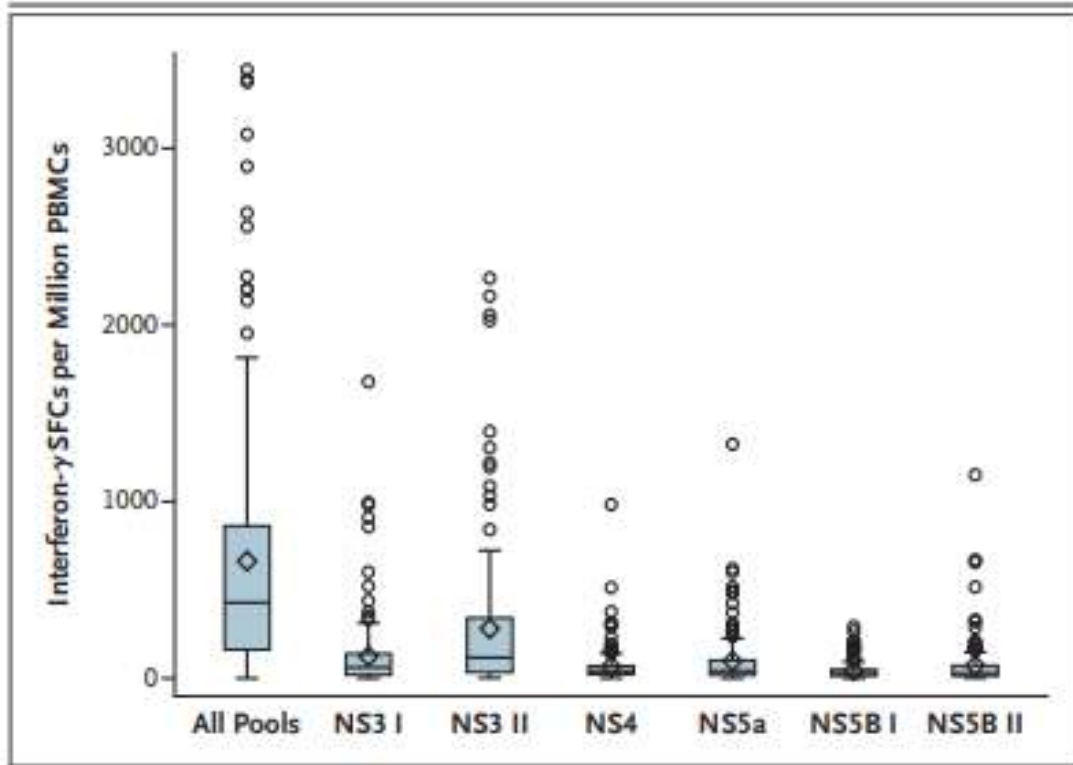
† Confidence intervals are 95% Blaker confidence intervals.

‡ Severe adverse events are classified as grade 3 or higher.

§ Severe induration was reported in one participant, on day 2 after MVA-NSmut injection; the severity was reported as mild on days 3 and 4, and the induration resolved on day 5.

¶ Severe headache was reported in one participant, on day 0 after MVA-NSmut injection; the severity was reported as severe on day 1, and the headache resolved on day 2.

‡‡ Adverse events related to alanine aminotransferase (ALT) levels were analyzed separately among HCV-infected participants and HCV-uninfected participants because increases in ALT levels are characteristic of HCV infection. An increase in ALT level within 30 to 37 days after receipt of vaccine or placebo in the HCV-infected group was attributed to HCV infection. Data in the rows for infected participants correspond to samples collected after a confirmed HCV infection. Data in the rows for uninfected participants correspond to samples collected before any confirmed HCV infection. Participants may be included in both infected and uninfected rows.



**Figure 1. Peak Vaccine-Induced T-Cell Responses in the Vaccine Group.**

Peak responses (at 1 week after the MVA-NSmut injection) were assessed by interferon- $\gamma$  enzyme-linked immunosorbent spot assay according to non-structural (NS) protein pool. In the box-and-whisker plots, the horizontal line indicates the median, the top and bottom of the box the interquartile range, the diamond the mean, and the whiskers the 95% confidence interval. PBMC denotes peripheral blood mononuclear cell, and SFC spot-forming cell.

- İmmünojenite verileri mevcut;
  - 145 (%53) aşı & 149 (%59) plasebo
- HCV'e T-hücre yanıtı;
  - %78 aşı & %3 plasebo
- ELISpot cevabı;
  - İnterferon-gama cevabı
  - Plasebo grubunda cevap yok
  - Aşı grubunda tüm aşı antijenlerine karşı cevap mevcut
  - Ortalama değer 428,3 (0-3443)



# Tartışma

- Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma
  - ChAd3-Nsmut (Adenovirüs-3) ve MVA-Nsmut (Modifiye aşı Ankara)
- Ciddi yan etkisi yok
- HCV proteinlerine karşı T-hücre yanıtını ortaya çıkardı
- Fakat Kronik HCV enf insidansını plaseboya göre azaltamadı

# Tartışma

- Damar içi madde kullanıcıları
  - en yüksek HCV enfeksiyonu insidansına sahip olduğundan,
  - önleyici aşıların test edilmesi ve uygulanması için
  - bu popülasyonun hedeflenmesi kritiktir;
  - ancak aynı zamanda zordur...
- Elde tutma oranını değerlendirmek için
  - ara analizler planlamak önemliydi ve
  - devam eden erişim,
  - katılımcı katılımını en üst düzeye çıkarmak için çok önemliydi...

# Tartışma

- Damar içi madde kullananlarda;
  - Aşı veya ilaç çalışmasının zorluğu
  - Bu popülasyonda aşı çalışmasının uygulanabilirliği
  - Aşı immünojenitesi düşüktür
  - Sağlıklı gönüllülerde yanıt daha iyi
  - HCV'ye karşı etkili aşıyla da bu popülasyonda yeterli cevap alınabilir

# Tartışma

- Randomizasyon cinseyete göre yapılmış
  - Kadınlarda daha yüksek spontan HCV klirensi mevcut
  - Erkeklerde aşı cevabı daha az olabilir
- Erkekler orantısız şekilde çalışmaya dahil edildi
  - Damar içi madde kullanımı erkeklerde daha yüksek
  - Anemiye bağlı tarama yetersizliği nedeniyle bayanlar daha az dahil
  - Bu da cinsiyetle ilişkili inceleme yetersizliğine yol açtı
- Çalışmanın güçlü yanları;
  - Irk, etnik çeşitliliğinin dağılımı
  - Plasebo grubunun varlığı
  - Madde kullanımı ve HCV enf ilişkili arka plandaki yan etkilerinin tespiti

# Sonuç

- Kronik enf insidansı üzerinde
  - Aşının etkinliğinin az olmasının nedeni belli değil
- Adenoviral vektörler;
  - Vektör çapraz reaktif antikoru olanlarda daha az immünojenik
  - Damar içi madde kullanlarda da bu antikor daha yaygın
- Madde bağımlı HCV enf hastalar
  - Etkili, güvenli tedavisi olmasına rağmen
  - Tedaviye ulaşma oranları düşük
  - Korunmada aşılama önemli

---

**Safety and immunogenicity of a purified inactivated Zika virus vaccine candidate in healthy adults: an observer-blind, randomised, phase 1 trial**



*Htay-Htay Han, Clemente Diaz, Camilo J Acosta, Mengya Liu, Astrid Borkowski*

Han HH, Diaz C, Acosta AJ, Liu M, Borkowski A.

**Safety and immunogenicity of a purified inactivated Zika virus vaccine candidate in healthy adults: an observer-blind, randomised, phase 1 trial.**

Lancet Infect Dis. 2021 Published Online May 18, 2021 doi: 10.1016/S1473-3099(20)30733-7.

# Giriş

- Zika virüs;
  - *Aedes aegypti* ve *Aedes albopictus* sivrisinekleri tarafından bulaşan
  - Flavivirüs olup,
  - Konjenital malformasyonlar ve
  - Nörolojik komplikasyonlar ile ilişkili...
- Spesifik tedavinin olmaması,
- Profilaktik bir Zika virüs aşısını
- Karşılanmamış bir tıbbi ihtiyaç haline getirir...

# Amaç

- Flavivirüs-naif, sağlıklı bireylerle
- Flavivirüs-temaslı yetişkinlerde
- Saflaştırılmış,
- İnaktive edilmiş,
- Zika virüs aşısı adayının
- Üç dozunun güvenliğini ve
- İmmünojenitesini değerlendirildi...



# Method

- İki parçalı, çok merkezli, gözlemci kör, randomize, plasebo kontrollü,
- Faz 1 denemesi
- ABD'de yedi ve Porto Riko'da iki tıp kliniğinde yapıldı.
- 18-49 yaş arası sağlıklı yetişkinler

# Method

- Katılımcılar, randomizasyon şeması kullanılarak,
  - Salin (plasebo)
  - 2 µg, 5 µg, 10 µg içeren TAK-426 antijeni
  - 28 gün arayla iki doz
  - IM enjeksiyon
  - Dört gruba rastgele atandı (1: 1: 1: 1)
- Katılımcılar, araştırmacılar ve aşığı yöneten personel,
- Grup atamasından habersiz

# Method

- Çalışmanın
- 1. bölümü flavivirüs-naif katılımcıları
- 2. bölüm flavivirüs-temaslı katılımcıları değerlendirdi...
- En az bir doz aşı alan tüm katılımcılarda
  - Güvenlik değerlendirmeleri yapıldı...

# Method

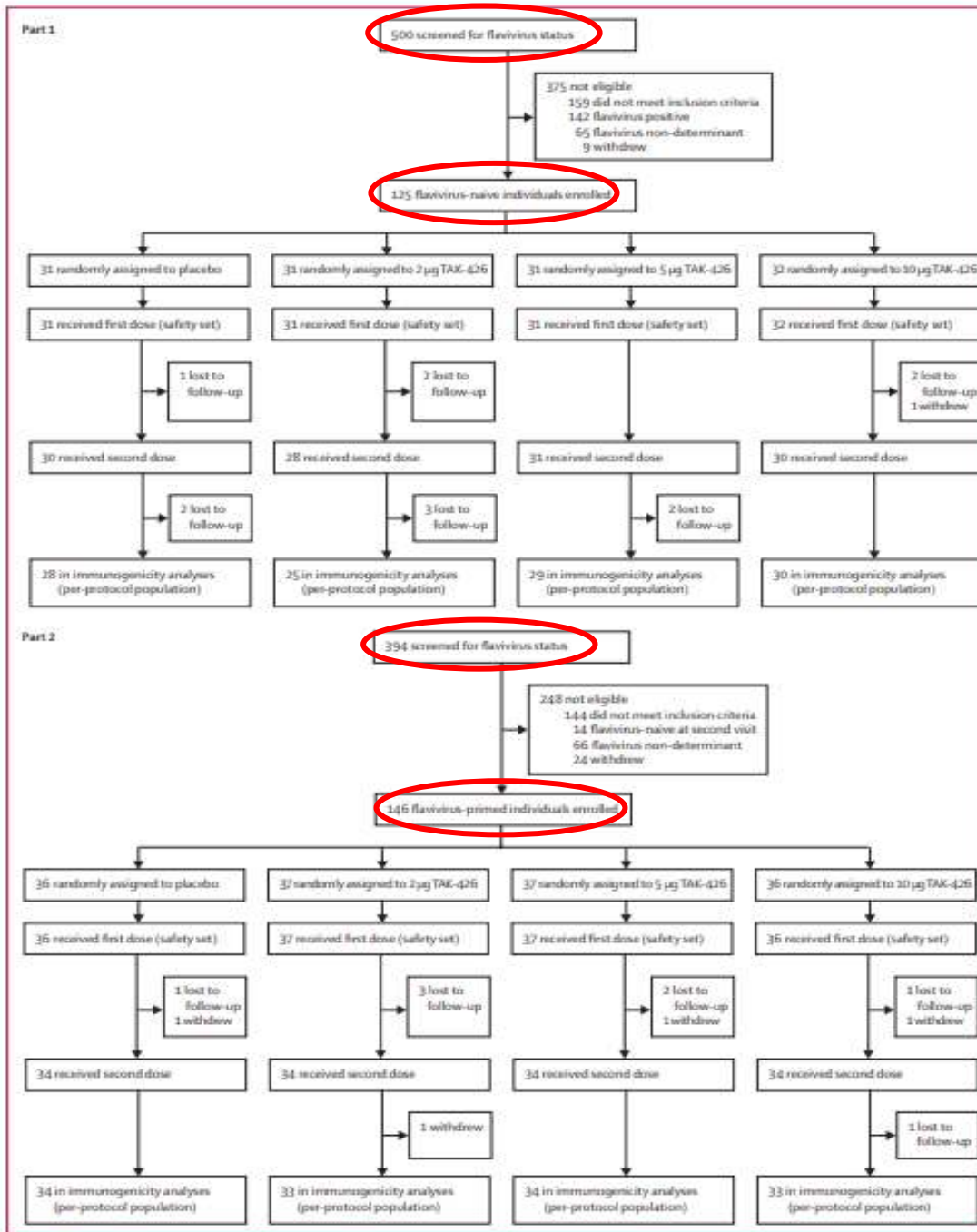
- Birincil sonuçlar, her dozdan sonraki
  - 7 gün içinde tespit edilen lokal reaksiyonlara ve
  - Tespit edilen sistemik advers olaylara dayanan
  - Güvenlik, tolere edilebilirlik ve immünojenisi...
- Her dozdan sonraki 28 gün içinde
  - İstenmeyen advers olaylar ve
  - Ciddi advers olaylar
- İkinci dozdan 28 gün sonra
  - Nötralize edici anti-Zika virüs antikorlarının
  - Geometrik ortalama titreleri (GMT'ler).

# Method

- İmmünojenite değerlendirmeleri,
  - En az bir doz aşı olanlar
  - Başlangıçta ve
  - En az bir aşılama sonrası
  - Geçerli seroloji sonuçları bulunan
  - Tüm katılımcıları içeren değerlendirme yapıldı
- Hiçbir majör protokol ihlali olmaksızın,
- Her protokol kümesi değerlendirildi...

# Sonuçlar

- 13 Kasım 2017 ile 24 Ekim 2018 tarihleri arasında
- 894 gönüllü tarandı
- 271 gönüllü kaydedildi
  - 125 flavivirüs-naif
  - 146 flavivirüs ile daha önce temaslı



	Placebo group		2 µg TAK-426 group		5 µg TAK-426 group		10 µg TAK-426 group	
	Naive (n=31)	Primed (n=36)	Naive (n=31)	Primed (n=37)	Naive (n=31)	Primed (n=37)	Naive (n=32)	Primed (n=36)
<u>Age, years</u>	36.7 (8.9)	34.7 (8.2)	34.9 (9.5)	35.5 (8.7)	35.8 (8.9)	37.0 (8.9)	34.1 (8.5)	35.4 (8.4)
<u>Sex</u>								
Female	21 (68%)	21 (58%)	16 (52%)	18 (49%)	18 (58%)	26 (70%)	14 (44%)	24 (67%)
Male	10 (32%)	15 (42%)	15 (48%)	19 (51%)	13 (42%)	11 (30%)	18 (56%)	12 (33%)
<u>Ethnicity*</u>								
Hispanic or Latino	1 (3%)	36 (100%)	1 (3%)	36 (97%)	2 (7%)	36 (97%)	4 (13%)	35 (97%)
Not Hispanic or Latino	30 (97%)	0	30 (97%)	1 (3%)	29 (94%)	0	28 (88%)	1 (3%)
<u>Race</u>								
Black or African American	6 (19%)	6 (17%)	5 (16%)	4 (11%)	3 (10%)	7 (19%)	4 (13%)	10 (28%)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	1 (3%)	0	1 (3%)	0	0	0	0
White	23 (74%)	27 (75%)	26 (84%)	31 (84%)	26 (84%)	30 (81%)	27 (84%)	25 (69%)
Mutiracial	0	1 (3%)	0	1 (3%)	2 (6%)	0	1 (3%)	1 (3%)
Body-mass index, kg/m <sup>2</sup>	27.9 (4.2)	27.4 (3.5)	27.5 (4.8)	27.1 (4.7)	27.5 (3.7)	27.0 (4.1)	26.8 (3.7)	28.1 (4.5)

Data are mean (SD) or n (%). \*One flavivirus-primed participant in the 5 µg TAK-426 group did not report ethnicity.

**Table 1: Demographics and baseline characteristics (safety set)**



	Placebo group		2 µg TAK-426 group		5 µg TAK-426 group		10 µg TAK-426 group	
	Naive (n=31)	Primed (n=36)	Naive (n=31)	Primed (n=37)	Naive (n=31)	Primed (n=37)	Naive (n=32)	Primed (n=36)
Any unsolicited adverse event	13 (42%)	11 (31%)	8 (26%)	10 (27%)	12 (39%)	11 (30%)	6 (19%)	8 (22%)
Vaccine related	0	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	0	1 (3%)	2 (6%)
Severe	0	0	0	1 (3%)	0	1 (3%)	0	0
Any serious adverse event	0	1 (3%)	1 (3%)	2 (5%)	0	0	1 (3%)	0

Data are n (%). Participants could have more than one adverse event and could have adverse events related and unrelated to vaccination. There were no serious adverse events related to vaccination.

**Table 2: Unsolicited adverse events up to 28 days after the second vaccination and serious adverse events up to database lock (safety set)**

	Flavivirus-naïve participants								Flavivirus-primed participants							
	Placebo group		2 µg TAK-426 group		5 µg TAK-426 group		10 µg TAK-426 group		Placebo group		2 µg TAK-426 group		5 µg TAK-426 group		10 µg TAK-426 group	
	Dose 1 (n=30)	Dose 2 (n=28)	Dose 1 (n=30)	Dose 2 (n=27)	Dose 1 (n=31)	Dose 2 (n=30)	Dose 1 (n=31)	Dose 2 (n=30)	Dose 1 (n=36)	Dose 2 (n=33)	Dose 1 (n=33)	Dose 2 (n=32)	Dose 1 (n=36)	Dose 2 (n=32)	Dose 1 (n=35)	Dose 2 (n=34)
Any local reaction	4 (13%)	5 (18%)	9 (30%)	8 (30%)	12 (39%)	11 (37%)	13 (42%)	12 (40%)	5 (14%)	6 (18%)	15 (45%)	7 (22%)	15 (42%)	10 (31%)	13 (37%)	11 (32%)
Pain	4 (13%)	4 (14%)	9 (30%)	8 (30%)	10 (32%)	11 (37%)	12 (39%)	12 (40%)	3 (8%)	6 (18%)	15 (45%)	7 (22%)	14 (39%)	9 (28%)	13 (37%)	10 (29%)
Erythema	--	1 (4%)	--	0	--	1 (3%)	--	1 (3%)	2 (6%)	0	1 (3%)	2 (6%)	1 (3%)	1 (3%)	0	1 (3%)
Induration	0	--	0	--	3 (10%)	--	2 (6%)	--	0	0	1 (3%)	0	2 (6%)	1 (3%)	0	1 (3%)
Swelling	0	--	0	--	0	--	0	--	0	0	2 (6%)	1 (3%)	2 (6%)	0	1 (3%)	2 (6%)
Any systemic adverse event	13 (43%)	8 (29%)	9 (30%)	9 (33%)	12 (39%)	3 (10%)	15 (48%)	8 (27%)	12 (33%)	7 (21%)	8 (24%)	6 (19%)	13 (36%)	10 (31%)	13 (37%)	7 (21%)
Fever	1 (3%)	--	0	--	0	--	1 (3%)	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Headache	10 (33%)	3 (11%)	5 (17%)	4 (15%)	8 (26%)	1 (3%)	4 (13%)	6 (20%)	5 (14%)	3 (9%)	5 (15%)	2 (6%)	8 (22%)	5 (16%)	6 (17%)	4 (12%)
Fatigue	7 (23%)	6 (21%)	7 (23%)	3 (11%)	6 (19%)	2 (7%)	10 (32%)	5 (17%)	9 (25%)	3 (9%)	3 (9%)	1 (3%)	9 (25%)	4 (13%)	6 (17%)	5 (15%)
Arthralgia	1 (3%)	1 (4%)	1 (3%)	2 (7%)	1 (3%)	0	3 (10%)	1 (3%)	3 (8%)	0	4 (12%)	3 (9%)	4 (11%)	3 (9%)	2 (6%)	2 (6%)
Myalgia	3 (10%)	2 (7%)	3 (10%)	2 (7%)	5 (16%)	1 (3%)	4 (13%)	2 (7%)	7 (19%)	3 (9%)	6 (18%)	4 (13%)	5 (14%)	3 (9%)	4 (11%)	4 (12%)
Malaise	4 (13%)	2 (7%)	2 (7%)	0	2 (6%)	0	4 (13%)	3 (10%)	8 (22%)	5 (15%)	4 (12%)	1 (3%)	6 (17%)	4 (13%)	8 (23%)	3 (9%)

Data are n (%). The following reports of adverse events are still masked so it is unknown which group they are in: one erythema after first dose, one induration after second dose, two swelling after second dose, and two fever after second dose in flavivirus-naïve participants; and one report of fever after first dose and two reports of fever after second dose in flavivirus-primed participants. --=still masked. TAK-426=purified inactivated Zika virus vaccine.

**Table 3: Solicited local reactions and systemic adverse events during the 7 days after vaccination (safety set)**

# Sonuçlar

- Tüm TAK-426 dozları,
  - ölüm olmaksızın,
  - aşuya bağlı ciddi yan etkiler olmaksızın ve
  - temelde hafif ila orta dereceli yan etkilerin benzer oranları ile
  - iyi tolere edilmiştir.
- TAK-426,
  - hem flavivirüs-naif
  - hem de flavivirüs-prime edilmiş katılımcılarda
  - antikor GMT'lerinde
  - doza bağlı artışlar ortaya çıkardı.

# Sonuçlar

- 2. dozdan 28 gün sonra,
- Flavivirüs-naif katılımcılarda
- Plak-redüksiyon nötralizasyon testi GMT'leri
  - 2 µg TAK-426 grubunda 1130 (% 95 CI 749–1703),
  - 5 µg TAK-426 grubunda 1992 (1401–2833) idi ve
  - 10 µg TAK-426 grubunda 3690 (2677–5086).
- İkili karşılaştırmalarda, 10 µg grubundaki en yüksek

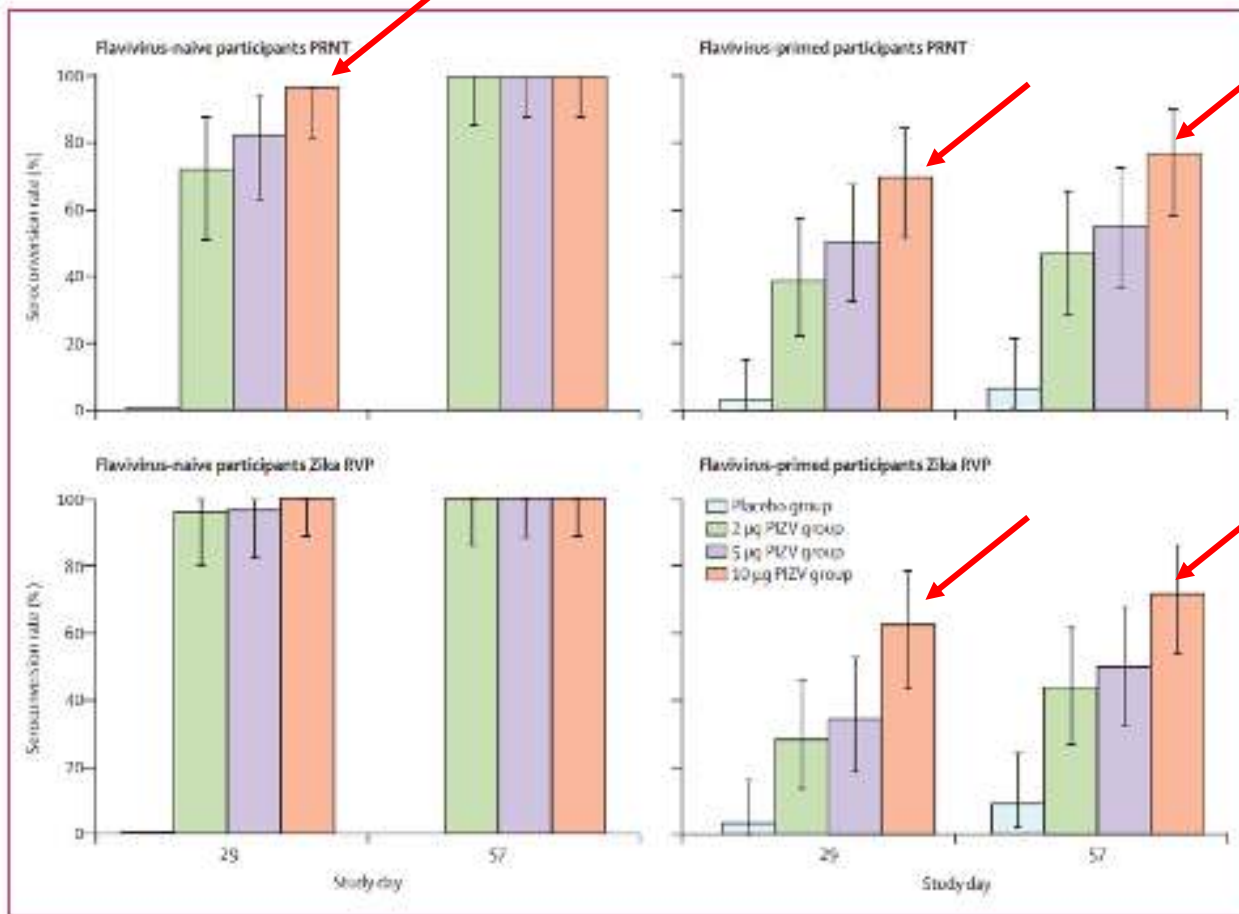


Figure 2: Seroconversion rates of neutralising antibodies measured by PRNT and Zika RVP assay

Error bars show 95% CIs. Flavivirus-naïve placebo recipients did not have any neutralising antibodies at any timepoint. PRNT=plaque reduction neutralisation test, RVP=reporter virus particle.

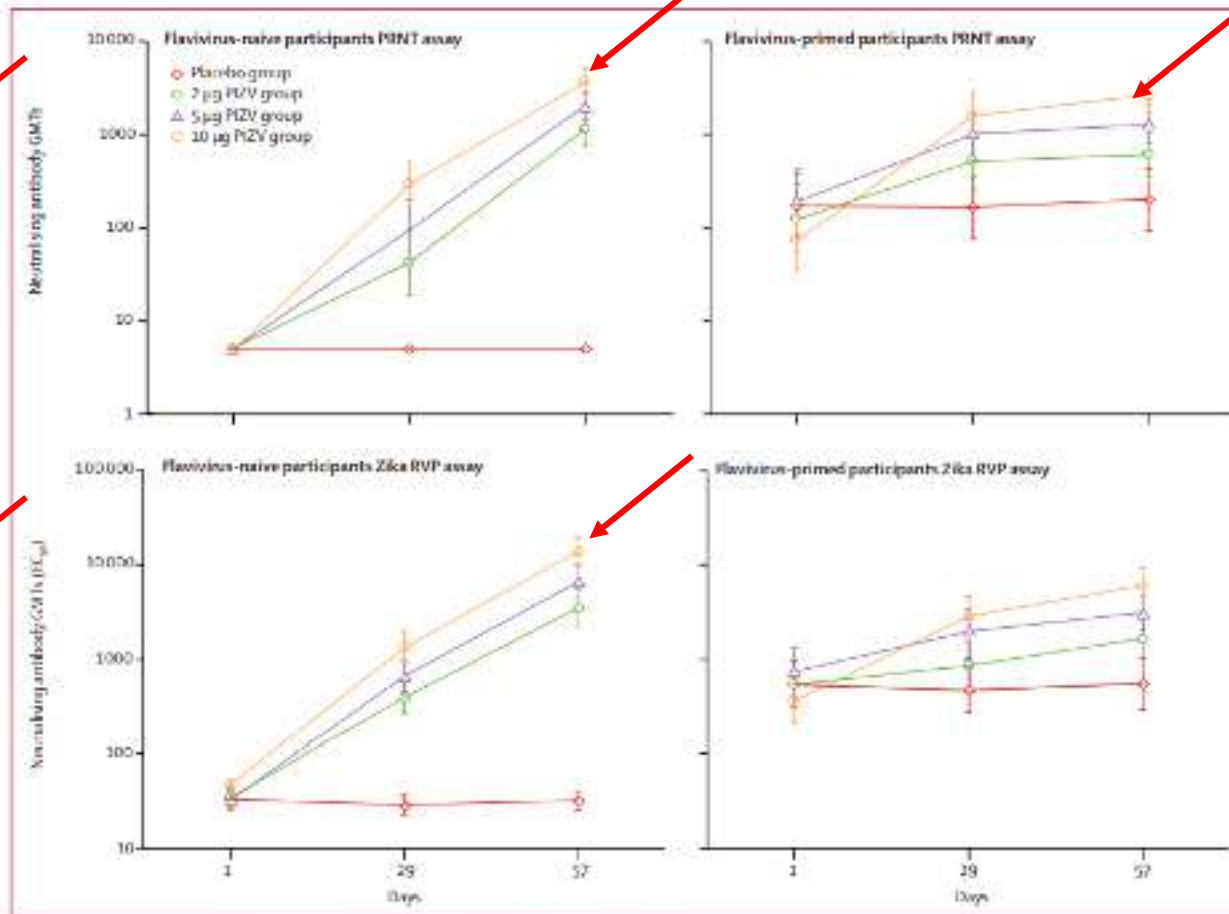


Figure 3: Geometric mean titres of neutralising antibodies measured by PRNT and Zika RVP assay

Error bars show 95% CIs.  $EC_{50}$ =half maximum effective concentration, GMT=geometric mean titre, PRNT=plaque reduction neutralisation test, RVP=reporter virus particle.

# Sonuç

- TAK-426,
  - kabul edilebilir bir güvenlik profiliyle
  - iyi tolere edildi ve
  - hem flavivirüs-naif
  - hem de flavivirüs-temaslı yetişkinlerde immünojenikti.
- Değerlendirilen tüm TAK-426 dozlarının
  - güvenlik ve immünojenisite profillerine dayalı olarak,
- 10 µg TAK-426 dozu
  - daha ileri klinik geliştirme için seçilmiş...



Contents lists available at ScienceDirect

## Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)



Original article

### Lower respiratory tract infection in the community: associations between viral aetiology and illness course

L.M. Vos<sup>1,\*</sup>, R. Bruyndonckx<sup>2,3</sup>, N.P.A. Zuithoff<sup>4</sup>, P. Little<sup>5</sup>, J.J. Oosterheert<sup>1</sup>, B.D.L. Broekhuizen<sup>4</sup>, C. Lammens<sup>2</sup>, K. Loens<sup>2</sup>, M. Viveen<sup>6</sup>, C.C. Butler<sup>7</sup>, D. Crook<sup>8</sup>, K. Zlateva<sup>9</sup>, H. Goossens<sup>2,3</sup>, E.C.J. Claas<sup>9</sup>, M. Ieven<sup>2</sup>, A.M. Van Loon<sup>6</sup>, T.J.M. Verheij<sup>4</sup>, F.E.J. Coenjaerts<sup>6</sup>, on behalf of the GRACE Consortium

Vos LM, Bruyndonckx R, Zuithoff NPA, Little P, Oosterheert JJ, Broekhuizen BDL, Lammens C, Loens K, Viveen M, Butler CC, Crook D, Zlateva K, Goossens H, Claas ECJ, Ieven M, Van Loon AM, Verheij TJM, Coenjaerts FEJ; GRACE Consortium.

### **Lower respiratory tract infection in the community: associations between viral aetiology and illness course.**

Clin Microbiol Infect. 2021 Jan;27(1):96-104. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.023.

# Giriş

- Çalışma,
- Akut öksürük ve / veya şüpheli alt solunum yolu enfeksiyonu ile
- Başvuran birinci basamakta erişkin hastalarda
- Solunum virüsleri ile sonraki hastalık seyri arasındaki
- İlişkileri belirlenmesi amaçlanmıştır...



# Method

- Avrupa birinci basamak sağlık hizmeti prospektif çalışmasına,
  - Kasım 2007 ile Nisan 2010 arasında
  - Alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları
  - Olan yetişkinler dahil edilmiş...
- Altı yaygın solunum virüsünü test etmek için
  - Real-time in house polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi
  - Rhinovirüs, İnfluenza, Coronavirüs (CoV), RSV, Parainfluenza (PiV), Human metapneumovirus (hMPV)...

# Method

- İkincil analizde,
  - Semptom şiddeti
    - (skor 1: problem yok, skor 2: hafif, skor 3: orta, skor 4: şiddetli)
  - Semptom süresi,
  - Sırasıyla regresyon ve Cox orantılı tehlike modelleri kullanılarak
  - Farklı viral etiyolojilere sahip gruplar arasında karşılaştırıldı...
- Ek olarak, temel viral yük (döngü eşiği (Ct) değeri) ve hastalık seyri arasındaki ilişkiler de değerlendirildi.

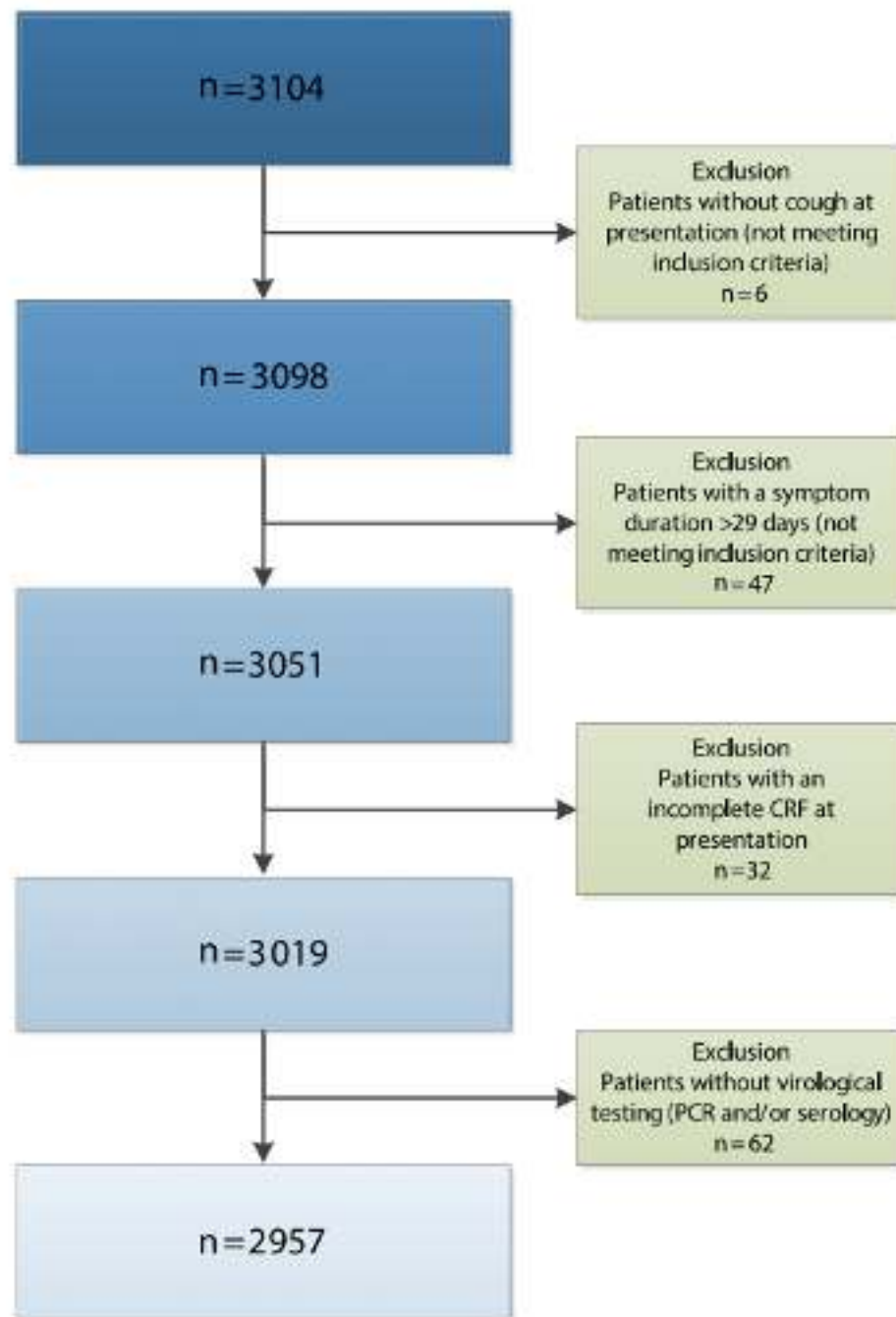


Fig. 1. Flow-chart patient exclusion as compared with the total number of patients included in the GRACE cohort [1]. CRF, case report form; PCR, polymerase chain reaction.

**Table 1**  
Baseline characteristics included patients ( $n = 2957$ )

Demographics	Patients ( $n = 2957$ ) <sup>a</sup>
Age (years)	50 (36-63)
Gender (male)	1195 (40.4%)
Caucasian ethnicity	2862 (96.8%)
Comorbidities <sup>b</sup>	
COPD	176 (6.0%)
Asthma	307 (10.4%)
Other lung disease	62 (2.1%)
Heart failure	57 (1.9%)
Ischemic heart disease	159 (5.4%)
Other hearth disease	111 (3.8%)
Diabetes	190 (6.4%)
Smoking past or current	1603 (54.2%)
Disease related characteristics at presentation	
Severe cough	983 (33.2%)
Sputum production	309 (10.4%)
Shortness of breath	215 (7.3%)
Wheeze	115 (3.9%)
Blocked or runny nose	355 (12.0%)
Fever	122 (4.1%)
Chest pain	155 (5.2%)
Muscle aching	163 (5.5%)
Headache	226 (7.6%)
Disturbed sleep	542 (18.3%)
Feeling generally unwell	349 (11.8%)
Interference with normal daily activities	344 (11.6%)
Confusion/disorientation	6 (0.2%)
Diarrhoea	16 (0.5%)
One or more abnormalities at lung auscultation	1165 (39.4%)
Breaths (per min)	16 (15-18)
Heart rate (beats per min)	76 (70-83)
Systolic blood pressure (mmHg)	127 (117-140)
Diastolic blood pressure (mmHg)	80 (70-85)
Oral temperature (°C)	36.7 (36.4-37)
Medication prescribed for illness <sup>c</sup>	2086 (70.5%)

COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

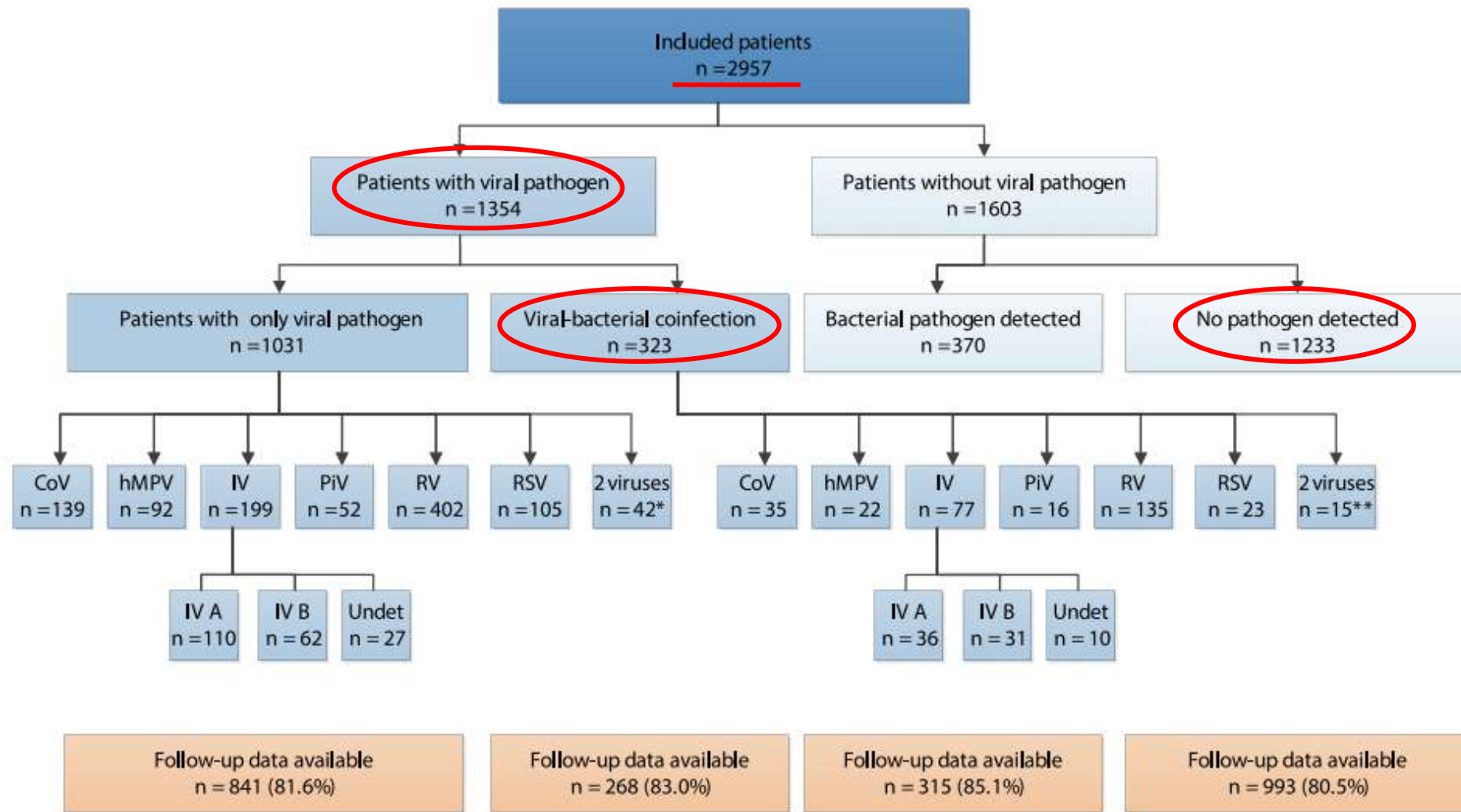
<sup>a</sup> Demographics are given as absolute numbers with % for categorical variables or as median with interquartile range for continuous variables.

<sup>b</sup> Some patients had multiple comorbidities.

<sup>c</sup> Prescribed medication included antibiotics, antitussives, mucolytic drugs, anti-histamines, bronchodilators and anti-inflammatory drugs.

# Sonuçlar

- Dahil edilen 2957 kişinin 1354'ünde (% 45,8)
  - Yaygın görülen bir solunum virüsü için PCR pozitif bulundu...



**Fig. 2.** Detected viral pathogens in included patients ( $n = 2957$ ) and availability of follow-up data. CoV, coronavirus; hMPV, human metapneumovirus; IV, influenza virus; PiV, Parainfluenza virus; RV, rhinovirus; RSV, respiratory syncytial virus; Undet, influenza virus type undetermined. \* The following combinations of viral pathogens were found: CoV + RV ( $n = 10$ ), IV + RV ( $n = 8$ ), CoV + hMPV ( $n = 5$ ), CoV + RSV ( $n = 4$ ), RV + RSV ( $n = 4$ ), IV + RSV ( $n = 3$ ), CoV + IV ( $n = 2$ ), hMPV + RV ( $n = 2$ ), IV + PiV ( $n = 1$ ), CoV + PiV ( $n = 1$ ), RV + PiV ( $n = 1$ ), RSV + PiV ( $n = 1$ ). \*\* The following combinations of viral pathogens were found: CoV + RV ( $n = 5$ ), IV + RV ( $n = 3$ ), CoV + IV ( $n = 3$ ), CoV + RSV ( $n = 1$ ), RV + RSV ( $n = 1$ ), IV + RSV ( $n = 1$ ), RV + PiV ( $n = 1$ ).

# Sonuçlar

- Başvuru sırasındaki
  - Genel ortalama semptom skoru 2.09
  - Orta derecede, kötü veya şiddetli semptomların düzelmesine kadar
    - Geçen medyan süre 8.70 gündü



**Table 2**Symptom severity<sup>a</sup> at presentation in patients consulting in primary care with a detected virus or no detected virus ( $n = 2957$ )

	Mean (SD) symptom score at presentation	Unadjusted difference between groups (95% CI)	Adjusted difference between groups (95% CI) <sup>b</sup>
<u>No virus(es) (<math>n = 1603</math>)</u>	2.02 (0.49)	(Ref)	(Ref)
$\geq 1$ virus(es) ( $n = 1354$ )	2.18 (0.52)	0.17 (0.13–0.20)	0.13 (0.10–0.17)
<u>No virus(es) (<math>n = 1603</math>)</u>	2.02 (0.49)	(Ref)	(Ref)
<u>1 virus (<math>n = 1297</math>)</u>	2.18 (0.51)	0.16 (0.13–0.20)	0.13 (0.09–0.16)
<u>2 viruses (<math>n = 57</math>)</u>	2.27 (0.54)	0.13 (0.06–0.19)	0.22 (0.09–0.35)
CoV ( $n = 205$ ) <sup>c</sup>	2.15 (0.48)	0.10 (0.03–0.18)	0.09 (0.02–0.16) <sup>d</sup>
hMPV ( $n = 121$ ) <sup>c</sup>	2.18 (0.52)	0.16 (0.06–0.25)	0.16 (0.07–0.26) <sup>d</sup>
<u>Influenza virus (<math>n = 297</math>)<sup>c</sup></u>	2.32 (0.55)	0.30 (0.23–0.36)	0.25 (0.19–0.31) <sup>d</sup>
PiV ( $n = 73$ ) <sup>c</sup>	2.13 (0.51)	0.10 (-0.01 to 0.22)	0.07 (-0.04 to 0.19) <sup>d</sup>
Rhinovirus ( $n = 572$ ) <sup>c</sup>	2.15 (0.50)	0.12 (0.07–0.16)	0.07 (0.02–0.12) <sup>d</sup>
RSV ( $n = 143$ ) <sup>c</sup>	2.17 (0.53)	0.14 (0.05–0.22)	0.12 (0.04–0.21) <sup>d</sup>

CI, confidence interval; CoV, coronavirus; hMPV, human metapneumovirus; PiV, parainfluenza; RSV, respiratory syncytial virus; SD, standard deviation.

<sup>a</sup> Calculated as the mean (SD) symptom severity score for all 12 symptoms at presentation.<sup>b</sup> Estimates controlled for age, gender, pulmonary comorbidities (asthma, chronic obstructive pulmonary disease and other lung diseases), heart failure, current smoking, influenza vaccination during the preceding fall or winter, coinfection with at least one respiratory bacterium or with *Aspergillus* and duration of symptoms before presentation.<sup>c</sup> Reference group is no CoV, hMPV, influenza virus, PiV, rhinovirus or RSV, respectively.<sup>d</sup> By including all six viruses in the model, estimates were additionally controlled for coinfection with another respiratory virus.



**Table 3**Symptom duration<sup>a</sup> (days) in patients consulting in primary care with detected virus or no detected virus ( $n = 2393$ )

	Median (IQR) time to resolution of symptoms rated moderately bad or worse	Unadjusted hazard ratio (95% CI)	Adjusted hazard ratio (95% CI) <sup>b</sup>
<u>No virus(es) (<math>n = 1288</math>)</u>	6 (4–10)	(Ref)	(Ref)
<u>&gt;1 of six viruses (<math>n = 1105</math>)</u>	7 (5–11)	0.93 (0.86–1.01)	0.93 (0.86–1.02)
No virus(es) ( $n = 1288$ )	6 (4–10)	(Ref)	(Ref)
1 of six viruses ( $n = 1056$ )	7 (5–11)	0.94 (0.87–1.03)	0.94 (0.86–1.03)
<u>2 of six viruses (<math>n = 49</math>)</u>	8 (5–15)	0.74 (0.55–1.00)	0.76 (0.56–1.03)
CoV ( $n = 177$ ) <sup>c</sup>	7 (4–11)	0.92 (0.78–1.09)	0.95 (0.80–1.12) <sup>d</sup>
<u>hMPV (<math>n = 108</math>)<sup>c</sup></u>	8 (6–12)	0.80 (0.65–0.98)	0.77 (0.62–0.94) <sup>d</sup>
Influenza ( $n = 243$ ) <sup>c</sup>	7 (5–10)	1.12 (0.97–1.28)	1.08 (0.93–1.24) <sup>d</sup>
PiV ( $n = 60$ ) <sup>c</sup>	8 (5–11)	0.98 (0.75–1.28)	0.97 (0.74–1.26) <sup>d</sup>
Rhinovirus ( $n = 445$ ) <sup>c</sup>	7 (5–11)	0.90 (0.81–1.01)	0.93 (0.83–1.04) <sup>d</sup>
<u>RSV (<math>n = 121</math>)<sup>c</sup></u>	8 (5–14)	0.79 (0.65–0.96)	0.80 (0.65–0.96) <sup>d</sup>

A hazard ratio <1 indicates a disadvantageous effect on symptom resolution. CI, confidence interval; CoV, coronavirus; hMPV, human metapneumovirus; IQR, interquartile range; PiV, parainfluenza; RSV, respiratory syncytial virus.

<sup>a</sup> Calculated as the median (IQR) number of days with symptoms rated moderately bad or worse by the patient following initial presentation.

<sup>b</sup> Estimates controlled for age, gender, pulmonary comorbidities (asthma, chronic obstructive pulmonary disease and other lung diseases), heart failure, current smoking, influenza vaccination during the preceding fall or winter, coinfection with at least one respiratory bacterium or with *Aspergillus* and duration of symptoms before presentation.

<sup>c</sup> Reference group is no CoV, hMPV, influenza virus, PiV, rhinovirus or RSV, respectively.

<sup>d</sup> By including all six viruses in the model, estimates were additionally controlled for coinfection with another respiratory virus.

# Sonuçlar

- İnfluenza, hMPV, RSV, CoV veya Rhinovirüsü olan hastalar,
- İzole virüs olmayan hastalara göre
- Anlamlı derecede daha yüksek semptom skoruna sahipti
- (0,07-0,25 puan veya % 2,3-8,3 daha yüksek semptom skoru)

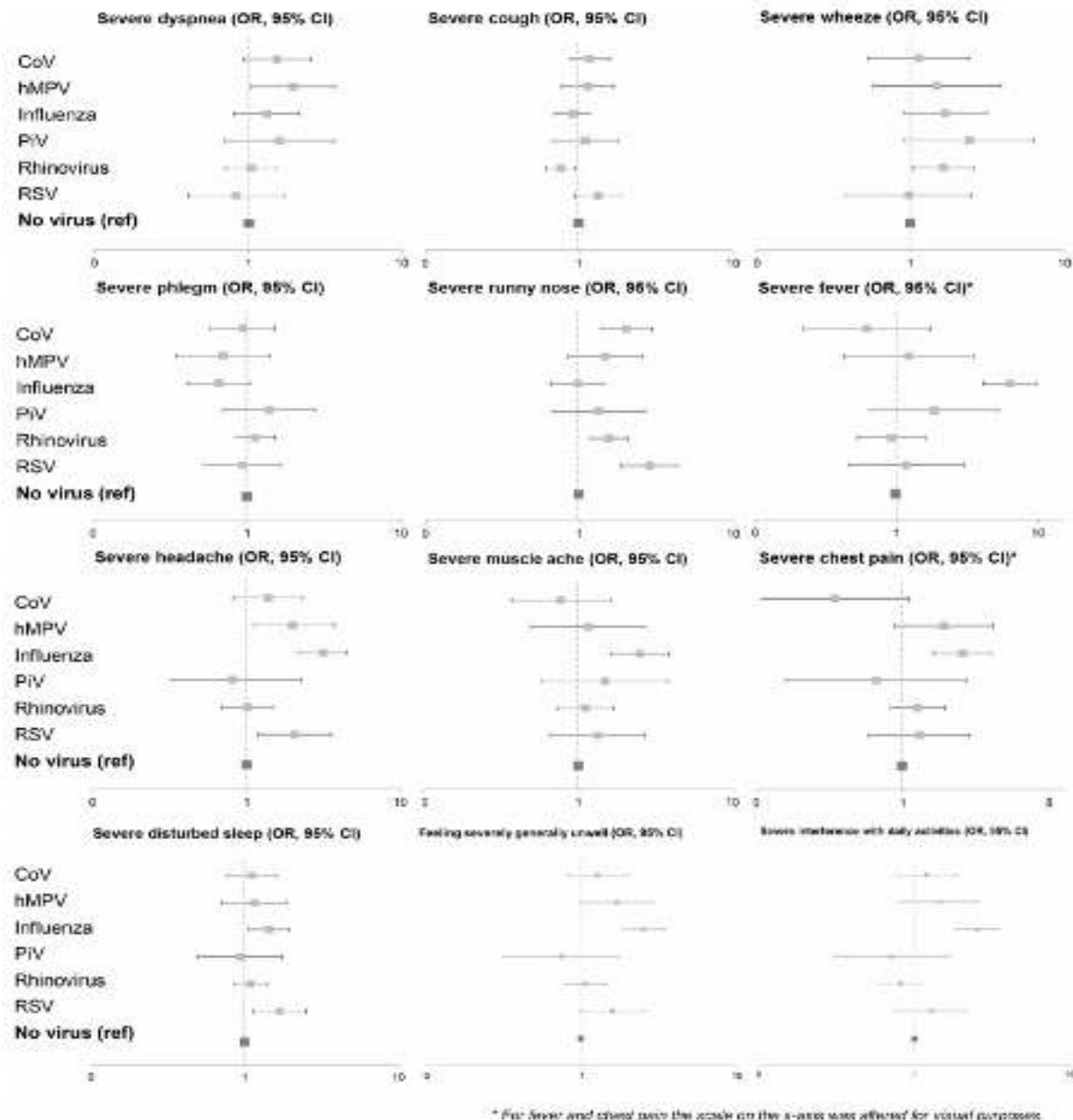


Fig. 3. Forest plots showing odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) on the log scale for coronavirus (CoV), human metapneumovirus (hMPV), influenza virus, parainfluenza virus (PIV), rhinovirus and respiratory syncytial virus (RSV) for a severe burden of individual symptoms at presentation [highest on four-point Likert scale]. The reference category is no virus isolated. ORs are derived from logistic regression models (one model per symptom) with adjustment for bacterial and viral coinfections, age, gender, pulmonary comorbidities (asthma, chronic obstructive pulmonary disease and other lung diseases), heart failure, current smoking, influenza vaccination during the preceding fall or winter and duration of symptoms before presentation. \* For fever and chest pain the scale on the x-axis was altered for visual purposes.

# Sonuçlar

- Belirti çözülme süresi
  - RSV enfeksiyonlarında (düzeltilmiş tehlike oranı (AHR) 0.80,% 95 CI 0.65-0.96) ve
  - hMPV enfeksiyonlarında (AHR 0.77,% 95 CI 0.62-0.94) izole edilmiş
  - Virüs olmayan enfeksiyonlara göre daha uzun...
- Genel olarak,
  - Başlangıçtaki viral yük semptom şiddeti ile ilişkilendirildi (fark 0.11,% 95 CI, 10 döngü başına 0.06-0.16 Ct değerinde azalma),
  - Ancak semptom süresiyle ilişkili değildi...

# Sonuç

- Genel popülasyonda;
  - Pratisyen hekime akut öksürük ve / veya şüpheli alt solunum yolu enfeksiyonu ile başvuran sağlıklı, çalışan yetişkinlerde
  - Sadece influenza değil,
  - Diğer viral alt solunum yolu enfeksiyon etkeleri
  - Akılda tutulmalı..
- Bu nedenle viral solunum yolu enfeksiyonları
  - Toplum sağlığı noktasında
  - Daha çok göz önünde bulundurulmalı...

**Sabrınız için teŝekkürler...**