

Rizik od infekcije gripom kod starijih osoba i uloga vakcinacije u prevenciji i smanjenju komplikacija

The risk of influenza infection in the elderly and the role of vaccination in the prevention and reduction of complications

Ana Miljković^{1,2}, Aleksandra Cvetković³

1-Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad
2-Dom zdravlja Novi Sad, Novi Sad
3-Dom zdravlja Zemun, Zemun

Ana Miljkovic^{1,2}, Aleksandra Cvetkovic³

1-University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Novi Sad, Serbia
2-Dom zdravlja Novi Sad, Novi Sad, Serbia
3-Dom zdravlja Zemun, Zemun, Serbia

PRIMLJEN: 17.10.2024.
PRIHVACEN: 12.02.2025.

RECEIVED: 17.10.2024.
ACCEPTED: 12.02.2025.

APSTRAKT

Grip predstavlja ozbiljnu pretnju za starije osobe zbog oslabljenog imunološkog sistema i komorbiditeta. Ljudi stariji od 65 godina suočavaju se s povećanim rizikom od komplikacija, uključujući hospitalizacije, kardiovaskularne probleme, pneumoniju i smrt. Od 1. oktobra 2023. do 30. aprila 2024. godine, centar za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) Centar za kontrolu i prevenciju bolesti iz SAD (engl.: Centers for Disease Control and Prevention – CDC) procenjuje da je grip izazvao 34–75 miliona obolelih, 15–33 miliona medicinskih pregleda, 380.000–900.000 hospitalizacija i 17.000–100.000 smrtnih slučajeva u SAD-u a. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), grip godišnje uzrokuje između 250.000 i 500.000 smrtnih slučajeva, od čega se procenjuje da u Evropi ima oko 38.500. Cilj rada je analizirati rizike koje grip nosi starijoj populaciji, s fokusom na komorbiditete i uticaj vakcinacije u smanjenju tih rizika, kao i prednosti novih vakcina za ovu rizičnu grupu. Rizik od komplikacija raste s godinama i pratećim bolestima. Kardiovaskularne komplikacije, uključujući srčane udare i pogoršanje srčane insuficijencije, često su posledica infekcije gripom. Pneumonija je vodeći uzrok smrtnosti, a javlja se kod 10% zaraženih. Iako imunološki odgovor kod starijih na vakcine može biti slabiji, istraživanja pokazuju da vakcinacija značajno smanjuje rizik od teških ishoda. Nova generacija vakcina, kao što su visoko-dozne i adjuvanske vakcine, poboljšava imunološki odgovor i zaštitu. Vakcinacija protiv gripa pruža značajnu zaštitu starijim oso-

ABSTRACT

The flu poses a serious threat to the elderly due to a weakened immune system and comorbidities. People over the age of 65 face an increased risk of complications, including hospitalizations, cardiovascular problems, pneumonia, and death. Between October 1, 2023, and April 30, 2024, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estimates that influenza caused 34–75 million illnesses, 15–33 million medical visits, 380,000–900,000 hospitalizations, and 17,000–100,000 deaths in the United States. According to data from the World Health Organization (WHO), influenza annually causes between 250,000 and 500,000 deaths, of which it is estimated. approximately 38,500 occur in Europe The aim of this paper was to analyze the risks posed by influenza to the elderly population, with a focus on comorbidities and the impact of vaccination in reducing these risks, as well as the benefits of new vaccines for this risk group. The risk of complications increases with age and concomitant diseases. Cardiovascular complications, including heart attacks and exacerbation of heart failure, are often the result of influenza infection. Pneumonia is the leading cause of mortality, occurring in approximately 10% of those infected. Although the immune response to vaccines may be weaker in the elderly, research demonstrates their benefits. Vaccination significantly reduces the risk of severe outcomes. A new generation of vaccines, such as high-dose and adjuvanted vaccines, improve the immune response and protection. Influenza vaccination provides significant protection for the elderly, reducing the severity of the disease

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Prim. dr med. Jelena Gligorjević, Univerzitetski klinički centar Srbije, Pasterova 2, 11000 Beograd, Tel. 066 8300 493, Imejl: drjelenaglj@yahoo.com
Prim. Jelena Gligorjevic, M.D. Ph.D., University Clinical Center of Serbia, Pasterova 2, 11000 Belgrade, Serbia, Phone: +381 66 8300 493, E-mail: drjelenaglj@yahoo.com

bama, smanjujući ozbiljnost bolesti i stopu smrtnosti. Napredak u razvoju novih vakcina poboljšava ishode u ovoj rizičnoj grupi, čineći vakcinaciju ključnom strategijom u prevenciji komplikacija gripa.

Ključne reči: orthomiksoviride; grip, ljudi; stariji; vakcinacija; efikasnost vakcine.

UVOD

Grip predstavlja značajnu pretnju po zdravlje starijih osoba zbog smanjenja efikasnosti imunološkog sistema i povećane stope komorbiditeta u ovoj populaciji. Starije osobe (definirane kao one starije od 65 godina) izložene su većem riziku od ozbiljnih komplikacija vezanih za grip, uključujući hospitalizacije, kardiovaskularne događaje, i pneumoniju. Efikasnost vakcinacije protiv gripa kod ove populacije često zavisi od niza faktora, uključujući vrstu vakcine, starosnu dob i podudaranje virusa vakcine sa cirkulišućim sojevima. Ovaj pregled analizira dostupne podatke o rizicima od infekcije gripom i prednostima vakcinacije kod starijih osoba, na osnovu najnovijih naučnih studija i sistematskih pregleda.

Virus gripa je jednolančani RNK virus, koji pripada porodici Orthomyxoviridae. Uzrokuje teške akutne infekcije respiratornog trakta koje dovode do visoke godišnje stope hospitalizacije, posebno kod dece i starijih. Takođe je bio odgovoran za pandemije širom sveta. Grip uzrokuje tešku infekciju respiratornog trakta, koja se lako prenosi. Pojavljuje se svake godine u obliku epidemija tokom hladnijeg vremena početkom jeseni i traje do ranog proleća. Klinički se manifestuje opštim simptomima poput povišene temperature (traje 2-5 dana), glavobolje, bolova u mišićima i umora. Respiratorni simptomi poput suvog kašlja i gušobolje javljaju se nakon 1 do 2 dana.¹

Virus gripa je sezonski virus koji globalno pogađa milione, uzrokuje značajan morbiditet i smrtnost u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) i širom sveta. Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. Center for Disease Control, CDC) procenjuje da je teret bolesti tokom sezone 2019–2020 bio umeren. Procenjeno je da je 35 miliona ljudi obolelo od gripa, 16 miliona poseta lekaru je bila zbog gripa, 390.000 hospitalizacija je bilo zbog gripa i zabeleženo je 25.000 smrtnih slučajeva od gripa.² Sezonski grip može imati ozbiljne posledice po zdravlje i može dovesti i do smrtnog ishoda, posebno u rizičnoj populaciji, uključujući zdravstvene radnike, starije osobe i osobe sa komorbiditetima. Iako u Evropi postoje preporuke za godišnju vakcinaciju protiv gripa za ove populacije, u većini zemalja stopa vakcinacije često je daleko ispod ciljanih 75% pokrivenosti koje preporučuje Svetska zdravstvena organizacija (SZO).

Svetska zdravstvena organizacija procenila je da za peri-

and the mortality rate. Advances in the development of new vaccines improve outcomes in this risk group, making vaccination a key strategy in preventing complications of influenza.

Key words: orthomyxoviridae; influenza, human; aged; vaccination; vaccine efficacy.

od od jedne sezone (sezona gripa traje od jeseni do proleća, s vrhuncem od decembra do februara, a dužina i intenzitet variraju u zavisnosti od sojeva virusa i vremenskih uslova) epidemija gripa dovode do pojave 3 do 5 miliona slučajeva teških bolesti i oko 250.000 do 500.000 smrtnih slučajeva, pa je grip značajan globalni teret za javno zdravlje. Grip može pokrenuti sekundarne infekcije i pogoršati već postojeća hronična medicinska stanja, što dovodi do teških komplikacija i povećanog morbiditeta i mortaliteta. Prema najnovijim procenama Evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC) brisati ovo podvučeno, a ostaviti ovo u zagradi (engl.: European Center for Disease Prevention and Control – ECDC), sezonska gripa u Evropi svake godine uzrokuje između 15.000 i 70.000 smrtnih slučajeva, zavisno od ozbiljnosti sezone i cirkulacije virusa. Iako se broj varira, ova statistika potvrđuje da je gripa ozbiljan javnozdravstveni problem, posebno kod rizičnih grupa kao što su stariji, hronični bolesnici i trudnice. Poređenja radi, broj smrtnih slučajeva u Evropi od saobraćajnih nesreća u poslednjih nekoliko godina opada i trenutno iznosi oko 20.000 godišnje.³

CILJ RADA I METODE

Cilj rada je da se pregledom publikovane literature analiziraju rizici koje grip nosi starijoj populaciji, s fokusom na komorbiditete i uticaj vakcinacije u smanjenju tih rizika, kao i prednosti novih vakcina za ovu rizičnu grupu. Istraživanje je obavljeno pretraživanjem i analiziranjem literature, podataka iz relevantnih naučnih baza podataka, uključujući PubMed, Google Scholar i SCIndeks. Korišćeni su ključni pojmovi: „influenza“, „elderly“, „vaccination“, „complications“, kao i njihovi ekvivalenti na srpskom jeziku.

RIZIK OD KOMPLIKACIJA IZAZVANIH VIRUSOM GRIPA KOD STARIJIH OSOBA

Stariji ljudi su podložniji ozbiljnim komplikacijama zbog gripa, uključujući povećanu učestalost hospitalizacija i smrtnih ishoda.⁴ CDC procenjuje da je grip doveo do 9,3 miliona – 41 milion bolesti, 100.000 – 710.000 hospitalizacija i 4.900 – 51.000 smrtnih slučajeva godišnje između 2010. i 2023.⁵ Malo je verovatno da će pacijenti koji imaju ova stanja biti testirani na infekciju virusom gripa. Ali upravo zbog raznovrsnosti

potencijalnih komplikacija infekcija virusom gripa, teško je izabrati ishode za studije za procenu efikasnosti vakcine koje obuhvataju niz komplikacija povezanih sa gripom. Izbor samo jednog ishoda za studiju efikasnost vakcine (kao što je pneumonija) može potceniti koristi od vakcine jer se zanemaruju drugi važni ishodi koje vakcina protiv gripa može sprečiti, kao što su pogoršanje hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) i kardiovaskularne bolesti.⁶

Kao jedna od vodećih komplikacija koje se javlja u toku gripe se upravo navodi pneumonija. Javlja se u 10% zaraženih te se smatra najčešćim uzrokom smrtnih slučajeva pogotovo kod starijih osoba. Uz ovaj tip upale pluća se često se pojavljuje i akutni respiratorni distress sindrom (engl.: Acute respiratory distress syndrome - ARDS). Specifičnost i razlog velikog broja smrtnih ishoda je taj što ovaj tip upale pluća ne reaguje na antibiotike tako da je sam proces lečenja otežan i komplikovan. Najveći broj smrtnih ishoda uzrokovanih influencom, odnosno njenim komplikacijama, potiče upravo iz ove visokorizične i mnogobrojne populacije.⁷

Poseban rizik od infekcije i pojave komplikacija imaju osobe na hemodijalizi i osobe s cirozom jetre, zbog mogućnosti razvoja dekompenzacije jetre izazvane virusom gripa. Osobe s dijabetesom su podložnije hospitalizaciji tokom gripa jer virus influence remeti regulaciju nivoa šećera u krvi, što često zahteva bolnički nadzor i prilagođavanje terapije insulinom. Zbog oslabljenog imunološkog sistema, posebno je izražena zabrinutost za osobe sa dijabetesom, koje spadaju u rizičnu grupu za komplikacije povezane sa gripom. Vakcinacija protiv gripa kod osoba sa dijabetesom tipa 2 dokazano smanjuje učestalost hospitalizacija zbog akutnih kardiovaskularnih i respiratornih bolesti, kao i stopu smrtnosti usled ovih komplikacija.^{8,9}

Neurološke komplikacije se takođe mogu javiti kao posledica infekcije gripom a dele se na parainfektivne i postinfektivne. Takozvani encefalitis i encefalopatija povezani s influencom (engl. Influenza associated Encephalitis Encephalopathy - IAEE) koja se smatra najsmrtonosnijom komplikacijom nakon primarne virusne pneumonije zakomplikovane ARDS-om. Encefalopatija se karakteriše poremećajem svesti koji traje duže od 24 sata, a ako je uz to prisutna i febrilnost ili konvulzije smatra se da je reč o encefalitisu. U toku IAEE-a može doći do raznih insuficijencija kao što su srčana i respiratorna. IAEE se pojavljuje u 3 oblika. Jedan od njih je klasična encefalopatija koja ima najblažu kliničku sliku. Pojavljuje se vrlo brzo nakon početka gripa za razliku od postinfektivnog encefalitisa ili encefalopatije koja se javlja nedelju do mesec dana nakon početka gripa. Najteži oblik je akutna nekrotizirajuća encefalopatija koja uzrokuje visoki mortalitet od čak 30% smrtnih slučajeva i ostavlja trajna neurološka oštećenja. Javlja se ubrzo nakon pojave simptoma gripa i brzo napreduje. Kada govorimo o postinfektivnim neurološkim komplikacijama, tada se najviše misli na akutni transversalni mijelitis (ATM) i Guillain-Barré sindrom.

Ključna opasnost dolazi od kardiovaskularnih komplikacija, koje su češće kod starijih sa već postojećim srčanim problemima. Prema studiji objavljenoj u časopisu „Internal and Emergency Medicine” iz 2022. godine, grip može izazvati značajne kardiovaskularne događaje kao što su srčani udari i pogoršanje srčane insuficijencije. Ova studija ukazuje na to da vakcinacija značajno smanjuje rizik od takvih događaja kod vakcinisanih starijih osoba.^{4,5} Eksperimentalni i opservacioni izveštaji otkrivaju da infekcije gripom mogu izazvati direktne srčane promene (u rasponu od asimptomatskih abnormalnosti na elektrokardiogramu, mioperikarditisa, akutnog infarkta miokarda), mogu izazvati sistemske efekte putem inflamatornih citokina i protrombotičkih promena i povezani su sa povećanjem kardiovaskularnih hospitalizacija na nivou populacije i ukupnog mortaliteta. Isto tako rezultati sugerišu da su infekcije sezonskog gripa prvenstveno uticale na smrtnost od KVB kod starijih osoba.¹⁰ Najrizičniju grupu predstavljaju osobe sa srčanim i plućnim hroničnim bolestima iz razloga što osim česte pojave egzacerbacije primarne bolesti, mogu se pojaviti i ostale komplikacije poput akutnog infarkta miokarda za koji je uočeno da se češće događa u zimskim mesecima za vreme epidemija gripa.^{7,11,12}

EFIKASNOST VAKCINACIJE

Iako je vakcinacija trenutno najefikasnija intervencija u prevenciji gripa i njegovih komplikacija, odgovor antitela i zaštita izazvana standardnom vakcinom protiv gripa su niže kod osoba od 65 godina i starijih u odnosu na mlađe odrasle osobe. Smatra se da je ovo povezano sa promenama povezanim sa starenjem imunog sistema ili „imuno starenje“. Imuno starenje obuhvata ne samo imunološko pogoršanje koje se javlja sa napredovanjem hronološke starosti, ali i drugih događaja vezanih za uzrast, uključujući i razvoj i povećavanje hroničnih komorbiditetnih bolesti. Povećavaju se i stopa oboljevanja i funkcionalna oštećenja sa godinama, s tim da kod osoba iste starosti postoje velike varijacije u pojavama bolesti i funkcionisanju organizma. Takođe se pokazalo da je kod odraslih starijih od 65 godina, stopa hospitalizacija povezanih sa gripom dramatično veća sa povećanjem godina života. Studije su takođe pokazale da efikasnost standardne vakcine protiv gripa opada kod starijih osoba s povećanjem godina starosti. Oba faktora igraju važnu ulogu u opterećenju gripom koje se primećuje sa starenjem.¹³

Osobe starije dobi imaju oslabljen imunološki sistem da se odbrani i uništiti ćelije zaražene virusom u toj meri kao što je to nekad mogao. Kada uz to dodamo činjenicu da starije osobe često imaju i po nekoliko hroničnih oboljenja koja im dodatno troše energiju i snagu, velika incidencija influence i njenih komplikacija, uključujući smrtnu ishodu nije zanemarljiva.¹⁴

Efikasnost vakcine protiv gripa kod starijih može biti smanjena zbog slabljenja imunog odgovora s godinama, ali istraživanja pokazuju da vakcina i dalje može značajno smanjiti ozbiljnost bolesti i učestalost hospitalizacija. Studija obja-

vljena u „BMJ Open” iz 2021. godine analizirala je podatke iz populacije starijih osoba i pokazala da su vakcinisani pojedinci imali manji rizik od hospitalizacije zbog pneumonije, posebno tokom sezona kada su sojevi vakcine dobro odgovarali cirkulišućim sojevima virusa.¹⁵ Zbog velike genetske varijabilnosti virusa gripa, preporučuje se godišnja vakcinacija kako bi se smanjila težina bolesti. Uspješna zaštita od virusa gripa zahteva oba tipa imuniteta domaćina, urođeni i stečeni. Prethodna imunizacija sezonskom vakcinom utiče na stečeni imuni odgovor nakon vakcinacije sledeće sezone kroz fenomen unakrsne reaktivnosti između sličnih epitopa.¹⁶

NOVA GENERACIJA VAKCINA PROTIV GRIPA ZA STARIJE OSOBE

Novi pristupi vakcinaciji kod starijih uključuju korišćenje visoko-doznih i adjuvanskih vakcina koje povećavaju imunološki odgovor, pružaju bolju zaštitu i smanjuju rizik od ozbiljnih komplikacija i smrti od gripa.¹⁷ Vakcine protiv sezonskog gripa obično sadrže 2 soja gripa A i 1 soj gripa B. Dostupne su trovalentne inaktivirane vakcine (TIV) i žive atenuirane vakcine (LAIV). Kvadrivalentni LAIV, koji sadrži 2 soja gripa A i 2 soja gripa B, licenciran je u SAD 2012. godine. Proizvodnja vakcina se zasniva na razmnožavanju virusa u jajima ili ćelijskim kulturama, a njihov sastav se revidira dva puta godišnje kako bi se uskladio sa aktuelnim sojevima virusa gripa. TIV su jedine vakcine licencirane za decu mlađu od 2 godine, osobe starije od 50 godina i trudnice, dok osobe starosti od 2 do 49 godina mogu primiti TIV ili LAIV, u zavisnosti od nacionalne politike. Vakcinacija protiv gripa se preporučuje svake godine kako bi se osiguralo optimalno podudaranje između vakcine i preovlađujućih sojeva gripa, i zato što, za razliku od dugotrajnog imuniteta specifičnog za soj nakon prirodne infekcije, vakcine protiv gripa izazivaju relativno kratkotrajnu zaštitu, posebno kod starijih osoba.¹⁸ Obavezni programi vakcinacije protiv gripa, posebno među onim grupama koje su najugroženije, mogu imati pozitivan efekat kako na imunitet stada, tako i na ukupni zimski višak mortaliteta.¹⁹

Nedavni napredak u vakcinama protiv gripa za starije odrasle osobe fokusira se na poboljšane formulacije koje nude bolju zaštitu zbog opadanja imunološkog odgovora povezanog sa godinama. Od 2022. godine, CDC preporučuje odraslima od 65 i više godina da prime jednu od najjačih vakcina, kao što su visoke doze ili vakcine protiv gripa sa adjuvansom. Ove vakcine, uključujući „Fluzone High-Dose Quadrivalent” i „Fluad Quadrivalent”, ili sadrže više antigena (komponente koja stimuliše imuni odgovor) ili uključuju pomoćno sredstvo za jačanje imunološke efikasnosti. „Fluzone High-Dose Quadrivalent”, na primer, sadrži četiri puta više antigena koji se nalazi u standardnim vakcinama i pokazalo se da smanjuje komplikacije povezane sa gripom, kao što su kardiorespiratorne i hospitalizacije kod pneumonije, kod starijih osoba. Slično tome, „Fluad Quadrivalent” poboljšava imuni odgovor kroz pomoćno sredstvo i nudi slične prednosti u prevenciji teških

slučajeva gripa. Fluzone High-Dose Quadrivalent sadrži četiri puta više antigena, što je deo vakcine koji pomaže telu da izgradi zaštitu protiv virusa gripa, u poređenju sa Fluzone Quadrivalent i drugim standardnim vakcinama protiv gripa. Veća količina antigena je namenjena pružanju bolje imunološke reakcije i zaštite osobama starijim od 65 godina. Obe vakcine, i Fluzone High-Dose i Fluzone Quadrivalent (standardna doza), proizvodi isti proizvođač i obe su četvorvalentne. Postoje i druge vakcine protiv gripa koje proizvode drugi proizvođači. Podaci iz studija o imunogenosti koji su upoređivali Fluzone (trovalentnu standardnu vakcinu) sa Fluzone High-Dose (trovalentnom visokom dozom) kod osoba starijih od 65 godina, pokazali su jači imunološki odgovor (viši nivo antitela) nakon vakcinacije sa Fluzone High-Dose. Randomizovana studija objavljena u časopisu New England Journal of Medicine pokazala je da je trovalentna vakcina sa visokom dozom bila 24% efikasnija u prevenciji gripa kod odraslih starijih od 65 godina u poređenju sa standardnom dozom vakcine.²⁰

Studije pokazuju da ove poboljšane vakcine pružaju bolju zaštitu starijim osobama, smanjujući stope hospitalizacije i teške ishode gripa. Zbog toga se preporučuje da se starije osobe odluče za jednu od ovih poboljšanih vakcina, a ne za vakcine sa standardnim dozama.²¹ Za sezonu 2023/2024. godine u Republici Srbiji planirano je i ugovoreno 364.500 doza vakcine protiv gripa, od čega 344.700 četvorvalentne vakcine (Influvac Tetra) i 19.800 trovalentne vakcine (Torvaxflu). Imunizacija je sprovedena u skladu sa programom obavezne i preporučene vakcinacije, uz prioritet za rizične kategorije populacije, kao što su trudnice, osobe starije od 65 godina, hronični bolesnici, zdravstveni radnici i lica smeštena u socijalnim i gerontološkim ustanovama. Vakcina protiv gripa sadrži sojeve virusa preporučene od Svetske zdravstvene organizacije za severnu hemisferu. Ona predstavlja najefikasniji način zaštite od gripa, smanjujući rizik od komplikacija, teških kliničkih formi bolesti i smrtnog ishoda.

ZAKLJUČAK

Starije osobe su među najugroženijima kada je u pitanju grip zbog slabljenja imunološkog sistema i visokih stopa komorbiditeta. Vakcinacija ostaje ključna mera prevencije koja smanjuje rizik od ozbiljnih komplikacija, uključujući kardiovaskularne događaje i hospitalizaciju zbog pneumonije. Nova generacija vakcina sa visokom dozom i adjuvansima poboljšava imunološki odgovor kod starijih i pruža dodatnu zaštitu ovoj rizičnoj grupi.

Prevencija gripa je ključna za smanjenje oboljevanja, komplikacija i smrtnosti. Kako bi preventivne mere bile uspešno prihvaćene, potrebno je jedinstvo stručnjaka u iznošenju naučno utemeljenih informacija o vakcinaciji. Poslednjih godina došlo je do pada broja vakcinisanih, kako obaveznim, tako i neobaveznim vakcinama, uglavnom zbog negativne medijske propagande koja širi strah i nepoverenje među već neinformisanim stanovništvom. To dovodi do povećane učestalosti

bolesti i bržeg širenja epidemija u svim starosnim grupama. Važno je istaknuti da cilj prevencije nije samo zaštititi pojedinca, nego zaštititi i celokupnu zajednicu te treba podizati svest o značaju vakcinacije.

LITERATURA

1. Takayama I, Nguyen BG, Dao CX et al. Next-generation sequencing analysis of the within-host genetic diversity of influenza A (H1N1) pdm09 viruses in the upper and lower respiratory tracts of patients with severe influenza. *MSphere* 2021; 6: 10-28.
2. Ferdinand KC, Nedunchezian S, Reddy TK. The COVID-19 and influenza "Twindemic": barriers to influenza vaccination and potential acceptance of SARS-CoV2 vaccination in African Americans. *J Natl Med Assoc* 2020; 112: 681-7.
3. Blank PR, van Essen GA, Ortiz de Lejarazu R, et al. Impact of European vaccination policies on seasonal influenza vaccination coverage rates: an update seven years later. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14: 2706-14.
4. Antonelli Incalzi R, Consoli A, Lopalco P, et al. Influenza vaccination for elderly, vulnerable and high-risk subjects: a narrative review and expert opinion. *Intern Emerg Med* 2024; 19: 619-40.
5. Richter D. Gripa–mikrobiologija, imunologija i epidemiologija za liječnika koji razmišlja o cijepljenju. *Lijec Vjesn* 2018; 140: 321-7.
6. Vasileiou E, Sheikh A, Butler CC, et al. Seasonal influenza vaccine effectiveness in people with asthma: a national test-negative design case-control study. *Clin Infect Dis* 2020; 17 e94-e104.
7. Jurčević I. Prevencija epidemije uzrokovane virusom influence. Diplomski rad. Zadar: Sveučilište u Zadru, Odjel za zdravstvene studije, 2017.
8. Goeijenbier M, Van Sloten TT, Slobbe L, et al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: a review. *Vaccine* 2017; 35: 5095-101.
9. Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. *CMAJ* 2016; 188: E342-51.
10. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 274-81.
11. Restivo V, Costantino C, Bono S, et al. Influenza vaccine effectiveness among high-risk groups: A systematic literature review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14: 724-35.
12. Behrouzi B, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Association of influenza vaccination with cardiovascular risk: a meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e228873.
13. DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine* 2015; 33: 4565-71.
14. Costantino C, Vitale F. Influenza vaccination in high-risk groups: a revision of existing guidelines and rationale for an evidence-based preventive strategy. *J Prev Med Hyg* 2016; 57: E13-8.
15. Liang CY, Hwang SJ, Lin KC, et al. Effectiveness of influenza vaccination in the elderly: a population-based case-crossover study. *BMJ Open* 2022; 12: e050594.
16. Zivkovic I, Muhandes L, Petrusic V, Minić R, Dimitrijevic L. The effect of influenza vaccine immunization on natural antibodies. *Arh Farm* 2021; 71: 207-23.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the efficacy, effectiveness, and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2020. (www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/systematic-review-efficacy-effectiveness-and-safety-newer-and-enhanced-seasonal).
18. World Health Organization. Vaccines against influenza: WHO position paper. November 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 87: 461-76.
19. Domnich A, Cambiaggi M, Vasco A, et al. Attitudes and beliefs on influenza vaccination during the COVID-19 pandemic: results from a representative Italian survey. *Vaccines* 2020; 8: 711.
20. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Director adopts preference for specific flu vaccines for seniors. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2022. (https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/media/releases/2022/s0630-seniors-flu.html).
21. Morse, Kristen, Kevin W. Cleveland. Efficacy of the adjuvanted influenza vaccine compared with the high-dose for older people. *Sr Care Pharm* 2023; 38: 156-60.