

## **Guillain- Barré sindrom i cijepljenje protiv gripe**

Bernard Kaić, Branimir Tomić, Tatjana Nemeth-Blažić, Sanja Kurečić Filipović, Vesna Višekruna Vučina, Vladimir Draženović, Iva Pem-Novosel, Alekandar Šimunović, Ira Gjenero-Margan

*Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Rockefellerova 7, Zagreb*

### **Sažetak:**

Anegdotalni prikazi slučajeva razvoja Guillain- Barré sindroma nakon cijepljenja protiv sezonske gripe i zapažanje da je u SAD-u tijekom kampanje cijepljenja protiv svinjske gripe 1976. godine, cijepljenje bilo povezano s povećanjem učestalosti Guillain- Barré sindroma, povod su javljanju sumnji u sigurnost sezonskog cijepljenja protiv gripe. S ciljem ispitivanja povezanosti sezonskog cijepljenja protiv gripe s ovom neurološkom bolešću, provedena su opsežna epidemiološka istraživanja u mnogoljudnim zemljama s visokim odazivima stanovništva na cijepljenje, poput SAD-a, Velike Britanije i Kanade. Sažeti zaključak temeljen na rezultatima objavljenih istraživanja je da se ne može sa sigurnošću zaključiti povećava li sezonsko cijepljenje protiv gripe rizik od Guillain-Barré sindroma, ali ako je to slučaj, taj je porast učestalosti vrlo nizak, oko jedan slučaj na milion cijepljenih osoba. U ovom su članku prikazani podaci o incidenciji Guillain-Barré sindroma u Hrvatskoj na temelju izvještaja o bolničkom liječenju i uspoređeni s brojem primijenjenih doza cjepiva u zadnjem petogodišnjem razdoblju, te hospitalizacije od Guillain- Barré sindroma po mjesecima uspoređene s mjesecima intenzivnog cijepljenja i intenzivne cirkulacije virusa gripe u stanovništvu Hrvatske u zadnjem petogodišnjem razdoblju. Na temelju ovih podataka ne može se govoriti o eventualnoj uzročno-posljedičnoj povezanosti cijepljenja s Guillain- Barré sindromom, ali oni mogu poslužiti kao indirektni pokazatelj povezanosti.

**Ključne riječi:** Gripa, cijepljenje, Guillain- Barré sindrom

### **Uvod**

Guillain-Barré sindrom (GBS) je poremećaj koji se rijetko javlja, a incidencija se procjenjuje na 1 do 2 na 100.000 odraslih (1). Bolest je karakterizirana ascendentnom kljenuti, parestezijama i oligoklonalnim protutijelima u cerebrospinalnoj tekućini bez pleocitoze

likvora. GBS se najčešće javlja nakon bolesti probavnog i dišnog sustava, a prvenstveno se povezuje s infekcijom uzrokovanom kampilobakterijama (2). Iako etiologija nije posve razjašnjena, većina dokaza upućuje na to da je u osnovi neuropatskih promjena razvoj protutijela na glikolipide (3). Većina oboljelih se u potpunosti ili velikim dijelom oporave. Pokazalo se da plazmafereza i primjena imunoglobulina mogu ubrzati oporavak. U rijetkim slučajevima može nastupiti paraliza respiratorne muskulature, koja zahtijeva asistiranu ventilaciju, što može rezultirati smrtnim ishodom. Smrtnost je oko 6% i raste s dobi bolesnika (1, 4).

Tijekom kampanje cijepljenja protiv svinjske gripe u SAD-u 1976. godine uočen je porast incidencije GBS-a. Porast učestalosti procijenjen je na jedan dodatni slučaj GBS-a na 100.000 cijepljenih osoba (5). Većina naknadno provedenih opservacijskih istraživanja do devedesetih godina prošlog stoljeća nisu uočila porast učestalosti GBS-a nakon cijepljenja protiv sezonske gripe, dok je u jednom istraživanju uočeno da je nakon cijepljenja u sezonama od 1992-1994 rizik od GBS-a nakon cijepljenja protiv sezonske gripe povećan za jedan slučaj na milion cijepljenih osoba (6, 7, 8). Takav rizik od GBS-a nakon cijepljenja je značajno niži od rizika razvoja teških komplikacija od gripe. Jedno recentnije istraživanje provedeno u Kanadi je također našlo povećan rizik od GBS-a kod cijepljenih odraslih osoba i rizik je procijenjen na 1 dodatni slučaj na milion cijepljenih osoba (9).

Podaci iz Velike Britanije, temeljeni na United Kingdom's General Practice Research Database ukazuju na to da cijepljenje protiv gripe smanjuje rizik od GBS, no teško je reći je li smanjenje rizika od GBS-a posljedica zaštite od gripe ili je u pitanju činjenica da zdravije osobe, koje imaju niži rizik za razvoj GBS-a imaju veću vjerojatnost da će se cijepiti. Drugo istraživanje temeljeno na istoj bazi podataka, također nije pronašlo povećani rizik od GBS-a nakon cijepljenja protiv sezonske gripe u devetogodišnjem razdoblju do 1992. do 2000. godine (10, 11). Dva su novija istraživanja našla povezanost GBS-a s nedavnim preboljenjem gripe, ali nikakvu povezanost s cijepljenjem protiv gripe (12, 13).

Na temelju istraživanja rizika od GBS nakon cijepljenja protiv sezonske gripe, zaključuje se da je eventualni rizik od GBS nakon cijepljenja protiv sezonske gripe vrlo nizak ili uopće nema dodatnog rizika.

Za monovalentna pandemijska cjepiva protiv gripe, koja su se koristila 2009/2010. godine, procjenjuje se da je eventualni dodatni rizik od GBS-a, ako uopće postoji, također oko jedan dodatni slučaj GBS-a na milion cijepljenih (14, 15, 16).

Ukratko, nikada nakon masovnog cijepljenja u SAD-u 1976. godine nije uočeno takav porast incidencije GBS-a nakon cijepljenja protiv gripe i sva nacionalna savjetodavna tijela preporučuju cijepljenje protiv gripe jer potencijalna korist od cijepljenja protiv gripe u smislu sprečavanja bolesti, hospitalizacija i smrti uzrokovanih komplikacijama gripe uvelike nadmašuje potencijalni rizik od nastanka GBS-a nakon cijepljenja (17, 18, 19).

### **Stanje u Hrvatskoj**

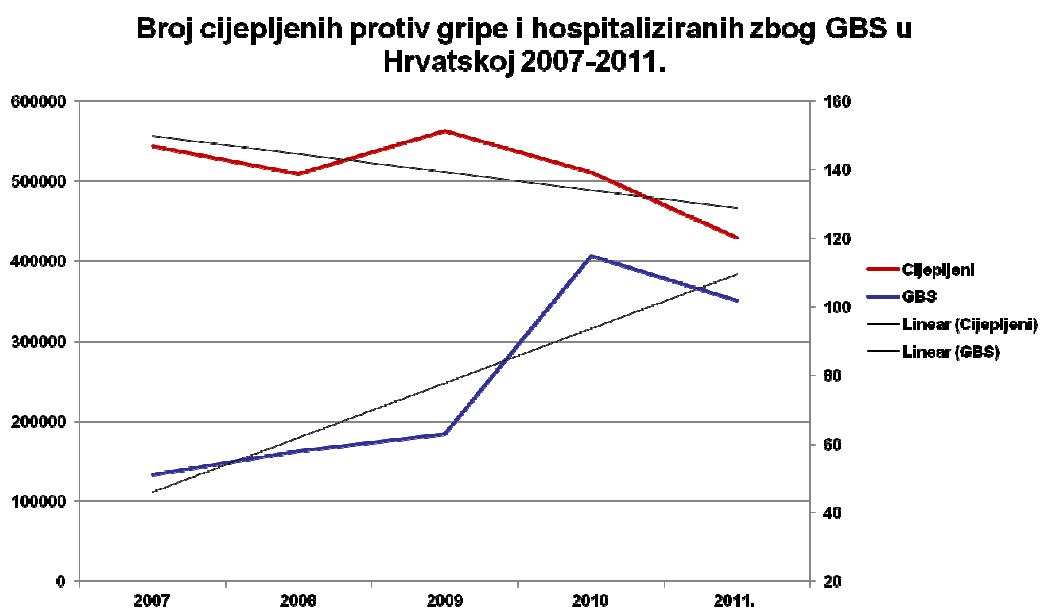
U Hrvatskoj se GBS-a godišnje javlja u podjednakoj učestalosti, kakva je procijenjena drugdje u svijetu. U razdoblju od 2007. do 2011. godine, u Hrvatskoj je hospitalizirano u prosjeku 70 osoba godišnje, prvenstveno osoba starije dobi, a trend hospitalizacija je uzlazan. Ova incidencija odgovara procijenjenoj učestalosti od 1-2 na 100.000 stanovnika.

S obzirom na vrlo nizak eventualni dodatni rizik od GBS-a nakon cijepljenja protiv sezonske gripe (1 dodatni slučaj na milion cijepljenih), te relativno mali broj cijepljenih osoba u Hrvatskoj, na podacima iz Hrvatske nije moguće izravno procijeniti postoji li povećani rizik od GBS-a nakon sezonskog cijepljenja protiv gripe. Naime, na povećani rizik od GBS-a nakon cijepljenja protiv sezonske gripe, ukazao bi podatak da se unutar šest tjedana nakon cijepljenja javlja veći broj GBS-a kod cijepljenih osoba nego što se javlja u šest tjedana kod stanovništva neovisno o cijepljenju. Neovisno o cijepljenju, u šest tjedana se u Hrvatskoj javi prosječno 8 slučajeva GBS-a. To znači da bi se kod 500.000 cijepljenih (koliko se prosječno cijepi unazad pet godina) unutar šest tjedana javio jedan slučaj GBS-a neovisno o cijepljenju. Kad bi cijepljenje tih 500.000 ljudi protiv sezonske gripe uzrokovalo jedan dodatni slučaj na milion cijepljenih, kao što neka istraživanja ukazuju (u stvari, jedan na million cijepljenih), ne možemo očekivati više od jednog dodatnog slučaja nakon cijepljenja u Hrvatskoj. Uzevši ove podatke u obzir, ne bismo mogli u Hrvatskoj očekivati više od dva slučaja GBS-a godišnje nakon cijepljenja protiv sezonske gripe u skupini cijepljenih (jedan slučaj koji se javio unutar šest tjedana neovisno o cijepljenju uvećan za jedan dodatni slučaj na račun cijepljenja 500.000 stanovnika). Dakako, takva razlika u broju oboljelih od GBS-a ne bi bila statistički značajna, te ne bi bilo moguće donositi ikakve zaključke o povezanosti cijepljenja s nastankom GBS-a, čak i da postoji taj jedan dodatni slučaj godišnje zbog cijepljenja. Naime, da bi eventualna uočena razlika između incidencije GBS-a među cijepljenima i necijepljenima

bila statistički značajna, morali bismo među cijepljenima imati 7 oboljelih od GBS-a godišnje na 500.000 cijepljenih osoba, što je uz procijenjeni potencijalni rizik od cijepljenja, nemoguće. Zbog toga su procjene utjecaja sezonskog cijepljenja na javljanje GBS-a moguće samo u zemljama s velikim brojem stanovnika i s visokim cjepnim obuhvatima ili u međunarodnim istraživanjima, kompilacijom podataka iz brojnih zemalja čime se postiže adekvatna snaga studije.

Ono što u našim uvjetima možemo, je posredno procjenjivati povezanost cijepljenja protiv sezonske gripe s nastankom GBS-a. Jedan od takvih posrednih pokazatelja je usporedba trenda odaziva na cijepljenje (broja primijenjenih doza cjepiva protiv gripe) s trendom incidencije GBS-a (brojem hospitaliziranih zbog GBS-a). Slika 1. prikazuje usporedbu odaziva na cijepljenje s brojem hospitaliziranih od GBS-a u Hrvatskoj za razdoblje od 2007. do 2011. godine. Iz slike je vidljivo da u tom petogodišnjem razdoblju pada godišnji broj cijepljenih osoba, a broj hospitaliziranih zbog GBS-a pokazuje trend porasta.

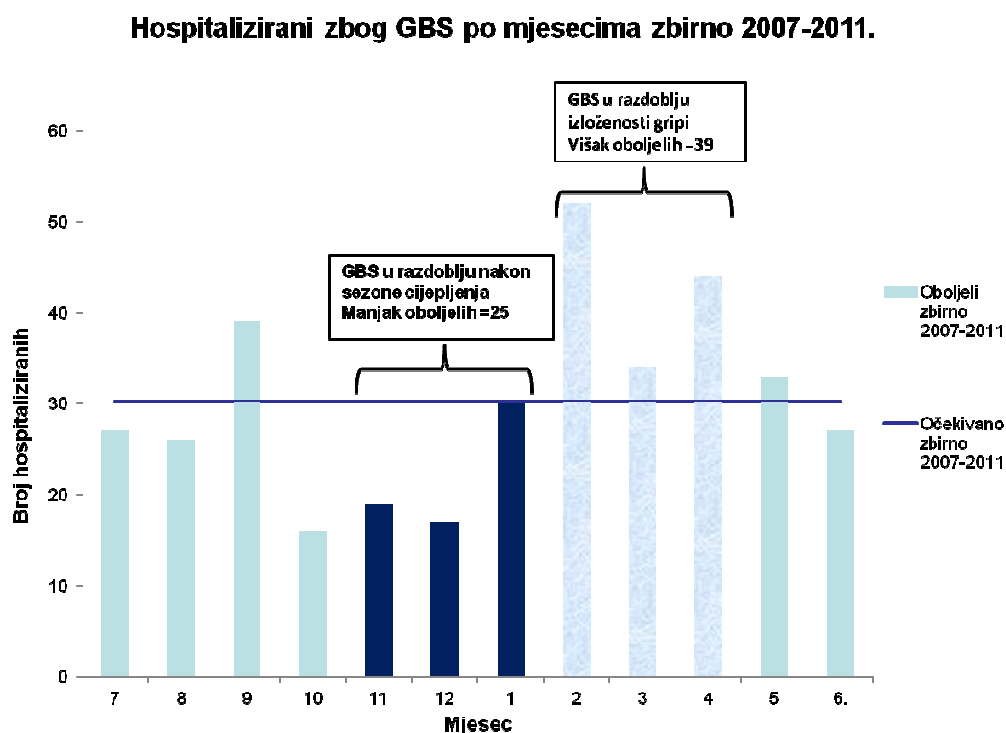
Slika 1. Usporedba odaziva na cijepljenje i hospitalizacija zbog GBS-a u Hrvatskoj od 2007. do 2011. godine (izvor podataka: HZJZ)



Drugi posredni pokazatelj povezanosti cijepljenja protiv sezonske gripe sa nastankom GBS-a možemo dobiti uvidom u javljanje GBS-a po mjesecima, te stavljanjem mjesečne incidencije GBS-a u odnos s vremenom cijepljenja protiv gripe i obolijevanjem od gripe u Hrvatskoj. Slika 2. prikazuje zbirni mjesečni broj hospitaliziranih od GBS-a u petogodišnjem razdoblju od 2007. do 2011. godine. U tih pet godina, hospitalizirano je 364 osobe, što je podijeljeno na

12 mjeseci 30,3 hospitalizacije mjesečno. Stupci prikazuju stvaran broj hospitalizacija po mjesecima u tih pet godina. S obzirom da cijepljenje protiv gripe svih ovih godina počinje početkom studenog i do kraja prosinca se cijepi velika većina osoba koje su se odazvale na cijepljenje, a period za eventualni nastanak GBS-a se očekuje unutar šest tjedana od cijepljenja, za očekivati je da se slučajevi GBS-a koji se javljaju nakon cijepljenja hospitaliziraju od studenog do siječnja. S druge strane, epidemija gripe je u Hrvatskoj tih godina uglavnom počinjala u drugoj polovici siječnja i trajala dva do tri mjeseca, te se eventualni slučajevi GBS-a kao posljedica gripe mogu očekivati od veljače do travnja. Iz slike je uočljivo da je u mjesecima kada bi se očekivali slučajevi GBS-a uzrokovani cijepljenjem (studen-siječanj), bio manji broj hospitalizacija od GBS-a nego što je mjesečni prosjek u tih pet godina. S druge strane, u mjesecima kada bi se očekivalo javljanje GBS-a povezanog s obolijevanjem od gripe (veljača-travanj), veći je broj hospitaliziranih od GBS-a nego što je mjesečni prosjek.

Slika 2. Hospitalizacije zbog GBS-a u Hrvatskoj po mjesecima u razdoblju od 2007. do 2011. Godine (izvor podataka: HZJZ)



Podaci prikazani u slikama 1. i 2. ne upućuju na povezanost cijepljenja s GBS-om, već neizravno upućuju na povezanost gripe s GBS-om.

Dok podaci o procijepljenosti i hospitalizacijama u Hrvatskoj ne ukazuju na povezanost cijepljenja s GBS-om, u hrvatskim medijima (televizija, novine, časopisi, internet) o toj su se temi pojavljivali članci i emisije u kojima se optužuje cjepiva za izazivanje teških nuspojava. U ljeto 2012. godine počelo se u hrvatskim tiskanim medijima pisati o bolesnicima koji su oboljeli od neuroloških bolesti, na način da su se njihove bolesti nekritički proglašavale Guillain-Barre sindromom i povezivale s cijepljenjem protiv gripe. Dijagnoze i povezanost bolesti sa cijepljenjem su bez imalo ustručavanja davali u medijima novinari, ali nažalost i biolog zaposlen u Imunološkom zavodu i liječnica specijalist interne medicine. Zbog velikog interesa i odjeka objavljenih dezinformacija kod stanovništva, Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) osnovala je Povjerenstvo s ciljem prikupljanja podataka o oboljelima čije su se zdravstvene poteškoće neetično povlačile po novinama, te procjene povezanosti njihove bolesti s cijepljenjem protiv gripe. Zaključci povjerenstva su javno objavljeni. Iz zaključaka proizlazi kako se kod dvoje od petero bolesnika koji su oboljeli unazad tri godine vjerojatno radi o GBS-u te da je kod dvoje bolesnika moguća povezanost bolesti (jedan bolesnik s vjerojatnim GBS-om i jedan bolesnik kod kojeg se na temelju dostupne dokumentacije nije moglo zaključiti radi li se o GBS-u) s cijepljenjem protiv gripe. Kod troje od petero analiziranih slučajeva procijenjeno je da povezanost cijepljenja s bolešću nije vjerojatna.

### **Literatura:**

1. Ropper A.H.: The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326:1130-1136.
2. Willison H.J., Yuki N.: Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002; 125:2591-2625
3. Nachamkin I., Shadomy S.V., Moran A.P., et al: Anti-ganglioside antibody induction by swine (A/NJ/1976/H1N1) and other influenza vaccines: insights into vaccine-associated Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis* 2008; 198:226-233.
4. Prevots D.R., Sutter R.W.: Assessment of Guillain-Barré syndrome mortality and morbidity in the United States: implications for acute flaccid paralysis surveillance. *J Infect Dis* 1997; 175(Suppl. 1):S151-S155.
5. Schonberger L.B., Bregman D.J., Sullivan-Bolyai J.Z., et al: Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979; 110:105-123.

6. Hurwitz E.S., Schonberger L.B., Nelson D.B., et al: Guillain-Barré syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine. *N Engl J Med* 1981; 304:1557-1561.
7. Kaplan J.E., Katona P., Hurwitz E.S., et al: Guillain-Barré syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981: lack of an association with influenza vaccination. *JAMA* 1982; 248:698-700.
8. Lasky T., Terracciano G.J., Magder L., et al: The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998; 339:1797-1802.
9. Juurlink D.N., Stukel T.A., Kwong J., et al: Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med* 2006; 166:2217-2221.
10. Tam C.C., O'Brien S.J., Petersen I., et al: Guillain-Barré syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS ONE* 2007; 2:e344.doi:10.1371/journal.pone.0000344
11. Hughes R.A., Charlton J., Latinovic R., et al: No association between immunization and Guillain-Barré syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. *Arch Intern Med* 2006; 166:1301-1304.
12. Stowe J., Andrews N., Wise L., et al: Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol* 2009; 169:382-388.
13. Grimaldi-Bensouda L., Alperovitch A., et al: Guillain-Barre syndrome, influenzalike illnesses, and influenza vaccination during seasons with and without circulating A/H1N1 viruses. *Am J Epidemiol* 2011; 174:326-335.
14. Centers for Disease Control and Prevention : Preliminary results: surveillance for Guillain-Barré syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine—United States, 2009-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59:657-661.
15. Andrews N., Stowe J., et al: Guillain-Barre syndrome and H1N1 (2009) pandemic influenza vaccination using an AS03 adjuvanted vaccine in the United Kingdom: self-controlled case series. *Vaccine* 2011; 29:7878-7882.
16. Dieleman J., Romio S., et al: Guillain-Barre syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: multinational case-control study in Europe. *BMJ* 2011; 343:d3908.

17. Fiore A.E., Uyeki T.M., Broder K., et al: Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 59(RR-8):1-62.
18. The Council of the European Union. Council recommendation of 22 December 2009 on seasonal influenza vaccination. 2009/1019/EU
19. WHO. Influenza vaccines WHO Position Paper. Weekly epidemiological record, no. 33, 19 august 2005:279-287