

Zaštitna vrijednost i nuspojave različitih vrsta cjepiva protiv gripe

(Protective value and side effects of various influenza vaccines)

Milas J (1), Milas V (2), Čavar Lj (1), Šimović G (1), Gavran M (1)

1 Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije

2 Klinička bolnica Osijek

Sažetak

U Osječko-baranjskoj županiji je 2006. godine ukupno protiv gripe procijepljeno 38322 osobe, a zaprimljeno je 43620 doza cjepiva. Ove su se godine u Hrvatskoj prvi puta na tržištu pojavile tri različite vrste cjepiva: Fluad, registriran i primjenjivan samo za osobe starije od 64 godine te Vaxigrip i Influvac za sve osobe bez obzira na dob. U prosincu 2006. godine u epidemiološkoj službi Zavoda za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije (ZZJZ Osijek) je cijepljeno 1968 osoba. Cjepivom Fluad cijepljeno je 446, cjepivom Influvac 550 i cjepivom Vaxigrip 972 osobe. Pet mjeseci nakon provedenog cijepljenja i dva mjeseca nakon završetka epidemije gripe u Osijeku, obrađena su metodom slučajnog uzorka (u svibnju 2007.) telefonskom anketom ili intervjuom 102 ispitanika koja su cijepljena cjepivom Fluad, 47 ispitanika cijepljenih Vaxigrip cjepivom i 12 ispitanika Influvac cjepivom. Niti jedan ispitanik nije imao težih ili teških nuspojava na niti jednu vrstu cjepiva. Najmanje se jedna nuspojava na cjepivo javila u 41,5% cijepljenih cjepivom Fluad, a 22,6% u ispitanika cijepljenih Vaxigrip i Influvac cjepivom. Lokalnih je nuspojava na cjepivo bilo 34% u ispitanika cijepljenih Fluad cjepivom, odnosno 17% u ispitanika cijepljenih Vaxigrip i Influvac cjepivom. Fluad cjepivo štiti cijepljenike jednako dobro od kliničkog oblika gripe kao Vaxigrip i Influvac cjepiva, ali ima dvostruke više nuspojava na cjepivo. Nitko od ispitanika nije klinički obolio od gripe u vremenskom razdoblju od prosinca 2006. godine (kada su cijepljeni) do kraja svibnja 2007. godine (kada su ispitani). Nema razlike u zaštiti ispitanika cijepljenih različitim cjepivima protiv gripe od kliničkog oblika gripe.

Ključne riječi: Gripa, cjepivo protiv gripe, učinkovitost cjepiva, Osječko-baranjska županija, Osijek, Fluad, Vaxigrip, Influvac

Abstract

In 2006 there were 38322 anti-influenza inoculations in the territory of the County of Osijek and Baranya, while the number of the received vaccine doses was 43620. In this year three various types of vaccines appeared for the first time on the Croatian market: Fluad, registered and administered only in cases of persons older than 64 years, whereas Vaxigrip and Influvac were administered to all persons, regardless of their age. 1968 persons were inoculated in the month of December 2006 at the Department of Epidemiology of the Public Health Service Institute of the County of Osijek and Baranya. The Fluad vaccine was administered to 446 persons, the Influvac vaccine was administered to 550 persons and the Vaxigrip vaccine was administered to 972 persons. Five months after the inoculation and two months after the end of the influenza epidemic 102 subjects that had inoculations by the use of the Fluad vaccine, 47 subjects that had inoculations by the use of the Vaxigrip vaccine and 12 subjects that had inoculations by the use of the Influvac vaccine, were included (in May 2007) in the random sample method, by a telephone survey or an interview. None of them displayed severe side effects or severe side effects to a greater extent, regardless of the used vaccine. At least one side effect of the vaccine appeared in the case of 41,5% of subjects inoculated by the use of the Fluad vaccine and 22,6% of subjects inoculated by the use of the Vaxigrip and Influvac vaccines. There were 34% of subjects showing local side effects in the case of subjects inoculated by the use of the Fluad vaccine i.e. 17% of subjects inoculated by the use of the Vaxigrip and Influvac vaccines. The Fluad vaccine protects the inoculated persons against the clinical form of influenza just as effective as the Vaxigrip and Influvac vaccines do, but there are twice as much side effects of the vaccine. None of the subjects did contract a clinical influenza from December 2006 (time of inoculation) to the end of the month of May 2007 (when the interview took place). There is no difference in the protection of subjects inoculated by the use of various influenza vaccines when speaking about the clinical form of the influenza.

Key words: Influenza, influenza vaccines, effectiveness of the vaccine, County of Osijek and Baranya, Osijek, Fluad, Vaxigrip, Influvac

Uvod

Gripa je zarazna bolest koja se danas još jedina pojavljuje u epidemijskom i pandemijskom obliku. U svijetu godišnje oboli između 330 i 990 milijuna ljudi.^{1,2} Zemlje koje se kvalitetno pripreme za cijepljenje pučanstva protiv gripe (posebno onoga starijega od 65 godina) imaju procijepljenost u toj skupini oko 62%. Incidencija gripe je oko 40/1000 stanovnika.³ U zemljama koje prate pobol od gripe ističe se da ljudi stariji od 65 godina rjeđe obolijevaju od gripe od mlađih osoba. Jedan od razloga je vjerojatno u imunom odgovoru koji se nalazi u memorijskim stanicama.^{4,5}

U Hrvatskoj je cijepljenje protiv gripe usmjereno na starije od 64 godine i na kronične bolesnike, dok je u cijelosti zanemarena mlađa populacija, posebno djeca. U posljednje se vrijeme u stručnoj literaturi jako puno piše o potrebi cijepljenja i te skupine stanovništva.⁶⁻¹¹ Pored ekonomskog razloga, sigurno se ne može zanemariti i opravdani medicinski razlog uvođenja cijepljenja u mlađu dobnu skupinu.^{12,13} Prosječno godišnje 6% – 15% djece mlađe od 15 godina posjeti liječnika primarne zdravstvene zaštite, a 3%-9% ih dobije neki antibiotik. U sezoni gripe ti su odnosi tri puta viši.¹⁴

U sezoni gripe 2006/2007 se prvi puta u Hrvatskoj cijepljenje protiv gripe provelo cjevivima tri različita proizvođača cjeviva. Prema literaturi, MF59-adjuvantno cjevivo protiv gripe (FLUAD) je najviše imunogeno.¹⁵ Koliko je uopće važna visina titra i njegovo vremensko trajanje¹⁶ u cijepljene osobe? Koja je visina titra potrebna i koliko dugo da osobu zaštiti od kliničkog oblika gripe?

Cilj ovoga rada je ispitati postoji li razlika u učestalosti kliničkog oblika gripe u osoba koje su cijepljenje različitim vrstama cjeviva. Cilj je i utvrditi postoji li razlika u učestalosti nuspojava na cjeviva.

Rezultati

Cijepljenje protiv gripe provedeno je krajem studenoga i početkom prosinca 2006. godine trima vrstama cjeviva protiv gripe:

Fluad, inaktivirano cjevivo protiv gripe s adjuvansom MF59C.1, A/New Caledonia/20/99 IVR-116 priznat poput A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Hiroshima/52/2005 IVR 142 priznat poput A/Wisconsin/67/2005 (H3N2), B/Malaysia/2506/2004 priznat poput B/Malaysia/2506/2004, svaki prisutan u cjevivu s po 15 mikrograma hemaglutinina;

Influvac, inaktivirano cjevivo protiv gripe proizvedeno od izoliranih površinskih antigena tipa A i B miksoviura influence, A/Hiroshima/52/2005 IVR-142 priznat poput A/Wisconsin/67/2005 (H3N2), A/New Caledonia/20/99 IVR-116 priznat poput A/New Caledonia/20/99 (H1N1), B/Malaysia/2506/2004 priznat poput B/Malaysia/2506/2004, svaki prisutan u cjevivu s po 15 mikrograma hemaglutinina;

Vaxigrip, fragmentirano inaktivirano cjevivo koje sadrži A/New Caledonia/20/99 IVR-116 priznat poput A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Wisconsin/67/2005 (NYMC X-161) priznat poput A/Wisconsin/67/2005 (H3N2), B/Malaysia/2506/2004 priznat poput B/Malaysia/2506/2004, svaki prisutan u cjevivu s po 15 mikrograma hemaglutinina.

Epidemija gripe u Osječko-baranjskoj županiji je započela oko 2 mjeseca poslije provedenog cijepljenja, odnosno krajem siječnja, a glavčina i kraj epidemije je bio u veljači 2007. godine. Kod ispitanih osoba nije se nakon cijepljenja određivao titar protutijela.

Prvi su se puta osobe starije od 64 godine procijepile protiv gripe Fluad cjevivom (koje je u Hrvatskoj i registrirano samo za njih). Ostale nabrojane vrste cjeviva prisutne su u Hrvatskoj duži niz godina. Svi su ispitanici stariji od 64 i mlađi od 81 godinu. Podijeljeni su u dvije skupine, a svaka sadrži jednak broj cijepljenika obzirom na dob. Prvu skupinu čine osobe koje su primile Fluad cjevivo, a drugu osobe koje su primile ili Vaxigrip ili Influvac cjevivo (tablica 1).

Tablica 1. Skupine cijepljenih osoba prema dobi i vrsti cjeviva protiv gripe.

Skupine	broj anketiranih	broj cijepljenih	% anketiranih	prosječna starost
Skupina I	53	446	11,9	70,7
Skupina II	53	1522	6,6	70,8
Ukupno	106	1968	5,4	70,7

U više od 50% slučajeva ispitanici su se svake godine cijepili više od 6 godina. Više od 3/4 ispitanika

neprekinuto se cijepi duže od 3 godine. Niti jedna osoba nije klinički oboljela od gripe u vremenu od kraja studenog 2006. godine pa do kraja svibnja 2007. godine kada je završeno ispitivanje. Ukupno je u kontinuitetu od najmanje dvije godine cijepljeno 94,3% ispitanika cijepljenih Fluad cjepivom, a Vaxigrip i Influvac cjepivom njih 88,7% (tablica 2).

Tablica 2. Kontinuitet cijepljenja ispitanika protiv gripe.

Skupine	% kontinuiranog cijepljenja	
	da	ne
Skupina I	94,3	5,7
Skupina II	88,7	11,3

Nuspojave na cjepivo su se javile neovisno o vrsti cjepiva . Sve su one bile blage. Na Fluad cjepivo neželjeno je reagiralo 41,5% ispitanika, a 22,6% ih je reagiralo na Vaxigrip i Influvac (tablica 3). Lokalnih nuspojava na Fluad je bilo 34% a općih 15,1% . U ispitanika koji su primili Vaxigrip i Influvac cjepivo lokalnih je nuspojava bilo 17%, općih 11,3% i 1,9% generaliziranih kožnih nuspojava.

Tablica 3. Vrsta cjepiva i nuspojave na cjepivo.

Skupine	broj nuspojava na cjepivo		% nuspojava na cjepivo	
	da	ne	da	ne
Skupina I	22	31	41,5	58,5
Skupina II	12	41	22,6	77,4
Ukupno	34	72		

Rasprava

U danas dostupnoj literaturi je najviše članaka koji visinu titra protutijela protiv gripe izravno dovode u vezu s kvalitetom zaštite od nastanka ove bolesti. Mišljenja smo da su na cjepivo stvorena protutijela samo jedan od više čimbenika koji utječu na pojavu ili izostanak kliničkog oblika gripe u cijepljene osobe. Ovo ispitivanje ukazuje da su podjednako dobra nama dostupna cjepiva u sprečavanju ove bolesti bez obzira kako ona bila priređivana i kakvu visinu titra ona postižu. Osim podataka i rezultata u ovome radu koji se odnose na dobno standardizirane ispitanike, ostali podaci prikupljeni ovim ispitivanjem (koji nisu ovdje spomenuti) kao i podaci iz triju ordinacija opće prakse s ukupno 643 ispitanika ukazuju da u sezoni gripe 2006/2007 nije od gripe obolio nitko tko je bio cijepljen bilo kojim cjepivom. Pored titra protutijela nastalih nakon cijepljenja vjerojatno u pojavi bolesti i jačine epidemije važnu ulogu imaju razlike u antigenoj strukturi cirkulirajućeg virusa gripe prema prijašnjim godinama kao i kontinuirano cijepljenje. Iako su nuspojave na cjepiva bile pretežito lokalne i blage bez obzira na vrstu cjepiva, ispitanici cijepljeni Fluad-om su imali dvostruko više reakcija.

Literatura

1. Machała MK, Brydak LB. Various sides of influenza. Part II--epidemiology, influenza surveillance and prophylaxis. Pol Merkur Lekarski. 2006 Sep;21(123):277-85.
2. World Health Organization. WHO factsheet 211: Influenza. 2003. <http://who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs211/en/print.html>.
3. Castilla J, Arregui L, Baleztena J, Barricarte A, Brugos A, Carpintero M, Cortés F, Chérrez C, Díez J, Fernández-Alonso M, Figuerido E, Franco T, Gil A, Guijarro JL, Iceta A, Lacalle MT, Martín C, Martínez Mazo MD, Morán J, Moreno M, Palau J, Pérez-Afonso F, Rodríguez Macías A, Ruiz I, Senosiain MA, Sota M, Virto T, Vizcay JM, Yoldi C, Zubicoa J; Red Centinela de Gripe de Navarra. Incidence of influenza and influenza vaccine effectiveness in the 2004-2005 season. An Sist Sanit Navar. 2006 Jan-Apr;29(1):97-106.
4. Sasaki S, Jaimes MC, Holmes TH, Dekker CL, Mahmood K, Kemble GW, Arvin AM, Greenberg HB. Comparison of the influenza virus-specific effector and memory B-cell responses to immunization of children and adults with live attenuated or inactivated influenza virus vaccines. J Virol. 2007 Jan;81(1):215-28.
5. He XS, Holmes TH, Zhang C, Mahmood K, Kemble GW, Lewis DB, Dekker CL, Greenberg HB, Arvin AM. Cellular immune responses in children and adults receiving inactivated or live attenuated influenza vaccines. J Virol. 2006 Dec;80(23):11756-66.
6. Schmidt-Ott R, Schwarz T, Haase R, Sander H, Walther U, Fourneau M, Htun-Myint L, Šaňger R, Schuster V. Immunogenicity and reactogenicity of a trivalent influenza split vaccine in previously unvaccinated children aged 6-9 and 10-13 years. Vaccine. 2007 Dec 21;26(1):32-40.

7. Luman ET, Sablan M, Anaya G, Stokley S, McCauley MM, Shaw KM, Salazar A, Balajadia R, Chaine JP, Duncan R. Vaccination coverage in the US Commonwealth of the Northern Mariana Islands, 2005. *J Public Health Manag Pract.* 2007 Nov-Dec;13(6):595-604.
8. Irie S, Fujieda M, Ito K, Ishibashi M, Takamizawa T, Ishikawa T, Takasaki Y, Shindo S, Yokoyama T, Yamashita Y, Shibao K, Koyanagi H, Maeda A, Hirota Y. [Immunogenicity of trivalent-inactivated influenza vaccine among children less than 4 years old. *Kansenshogaku Zasshi.* 2007 May;81(3):284-90.
9. Allison MA, Daley MF, Crane LA, Barrow J, Beaty BL, Allred N, Berman S, Kempe A. Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003-2004 season. *J Pediatr.* 2006 Dec;149(6):755-762.
10. Hambidge SJ, Glanz JM, France EK, McClure D, Xu S, Yamasaki K, Jackson L, Mullooly JP, Zangwill KM, Marcy SM, Black SB, Lewis EM, Shinefield HR, Belongia E, Nordin J, Chen RT, Shay DK, Davis RL, DeStefano F; Vaccine Safety Datalink Team. Safety of trivalent inactivated influenza vaccine in children 6 to 23 months old. *JAMA.* 2006 Oct 25;296(16):1990-7.
11. Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, Vertruyen A, Ashkenazi S, Rappaport R, Skinner J, Saville MK, Gruber WC, Forrest BD; CAIV-T Pediatric Day Care Clinical Trial Network. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics.* 2006 Dec;118(6):2298-312.
12. Ozgur SK, Beyazova U, Kemaloglu YK, Maral I, Sahin F, Camurdan AD, Kizil Y, Dinc E, Tuzun H. Effectiveness of inactivated influenza vaccine for prevention of otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 May;25(5):401-4.
13. Navas E, Salleras L, Domínguez A, Ibáñez D, Prat A, Sentís J, Garrido P. Cost-effectiveness analysis of inactivated virosomal subunit influenza vaccination in children aged 3-14 years from the provider and societal perspectives. *Vaccine.* 2007 Apr 20;25(16):3233-9.
14. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med.* 2000 Jan 27;342(4):225-31.
15. Gasparini R, Pozzi T, Montomoli E, Fragapane E, Senatore F, Minutello M, Podda A. Increased immunogenicity of the MF59-adjuvanted influenza vaccine compared to a conventional subunit vaccine in elderly subjects. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(2):135-40.
16. de Bruijn IA, Nauta J, Cramer WC, Gerez L, Palache AM. Clinical experience with inactivated, virosomal influenza vaccine. *Vaccine.* 2005 Jul 8;23 Suppl 1:S39-49.

Kontakt

Doc. dr. sc. Josip Milas, specijalista epidemiolog
 Franje Krežme 1, 31000 Osijek
 Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije, Služba za epidemiologiju
 Telefon: 00385 31 225711
 Telefaks: 00385 31 206870
 e-mail: josip.milas@os.htnet.hr

Na recenziju poslano 15. travnja 2008. godine
 Recenzija završena 06. svibnja 2008. godine