

Cijepljenje protiv influence

Influenza Vaccination

Bernard Kačić

Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti

Hrvatski zavod za javno zdravstvo

10000 Zagreb, Rockefellerova 12

Sažetak Cjepiva protiv gripe u upotrebi su desetljećima. U Hrvatskoj su u upotrebi podjedinjena i fragmentirana cjepiva, koja se smatraju nešto manje djelotvornima od cjelostaničnih i živih atenuiranih cjepiva, ali su istodobno manje reaktogena. U svrhu poboljšanja imunogenosti i djelotvornosti cjepiva protiv gripe razvijena su adjuvantirana cjepiva i cjepivo za intradermalnu primjenu. Cijepljenje se tradicionalno preporučuje osobama pod povećanim rizikom od razvoja komplikacija gripe, osobama kojima bi gripa mogla ozbiljno pogoršati osnovnu bolest i zdravstvenim radnicima koji su u kontaktu s osjetljivim bolesnicima. Kao i sva druga cjepiva, tako ni cjepiva protiv gripe nisu savršena, tj. ne pružaju 100%-tnu zaštitu cijepljenim osobama i kod dijela cijepljenih osoba mogu izazvati nuspojave. Međutim očekivana korist od primjene cjepiva uvelike nadilazi potencijalni rizik, što jednako vrijedi za uobičajena sezonska cjepiva, kao i za pandemijsko, adjuvantirano cjepivo protiv gripe. Brojni dokazi o sigurnosti primjene i djelotvornosti cjepiva ne daju nimalo opravdanja za negativnu medijsku kampanju protiv ovog cjepiva, koje smo svjedoci od pojave pandemijskog cjepiva do danas.

Ključne riječi: gripa, cjepivo, reaktogenost, djelotvornost, preporuke

Summary Influenza vaccines have been used for decades. In Croatia only subunit and split vaccines are licensed. These vaccines are considered somewhat less efficient, but also less reactogenic than killed virion and live attenuated influenza vaccines. In order to increase immunogenicity and efficacy, adjuvanted vaccines and those for intradermal use have been developed. Influenza vaccination is traditionally recommended to people with increased risk factors for complications, those in whom influenza might aggravate underlying medical conditions and to healthcare workers caring for high-risk patients. As any other vaccine, influenza vaccines do not guarantee 100% protection and some people may develop adverse reactions. However, the expected benefits of vaccination clearly outweigh possible risks, which is true both for seasonal influenza vaccines and for pandemic adjuvanted vaccines. Numerous evidence of safety and efficacy of influenza vaccines provide absolutely no justification for the negative media campaign directed against influenza vaccines which began with the advent of pandemic vaccines.

Key words: influenza, vaccine, reactogenicity, efficacy, recommendations

S obzirom na to da se gripa prenosi kapljičnim putem, respiratornim sekretima zaraženih osoba koje mogu, ali ne moraju nužno imati tipičnu kliničku sliku, mjere prevencije poput eliminiranja izvora infekcije i prekidanja puta prijenosa uzročnika (izolacija bolesnika, izbjegavanje grupiranja ljudi, nošenje zaštitnih maski) u praksi su teško izvedive i ne postižu očekivani učinak te je smanjenje osjetljivosti stanovništva cijepljenjem jedina efikasna mjera prevencije gripe.

U Hrvatskoj se desetljećima provodi cijepljenje protiv gripe s ciljem smanjenja komplikacija i smrti od gripe kod osoba s kroničnim bolestima te u svrhu smanjenja utjecaja gripe na produktivnost radno aktivnog stanovništva. Cjepiva koja su se rabila u Hrvatskoj u rasponu su od živih atenuiranih cjepiva, preko mrtvih virusnih do fragmentiranih i podjedinjenih cjepiva koja se danas rabe.

Skupine pod povećanim rizikom od razvoja komplikacija

gripe identificiraju se praćenjem pobola i smrtnosti u sezonama gripe te se na temelju zapažanja o tome u kojim se kategorijama stanovništva češće razvijaju komplikacije i koje umiru od gripe, daju preporuke o tome koje su skupine rizične i njima se daje prednost pri cijepljenju. Za skupine pod povećanim rizikom cijepljenje je u Hrvatskoj besplatno.

Cjepiva protiv gripe

U Hrvatskoj su za sada registrirana samo fragmentirana i podjedinjena cjepiva protiv gripe za intramuskularnu, supkutanu ili intradermalnu primjenu. Drugdje u svijetu u upotrebi su još živa atenuirana cjepiva koja se primjenjuju intranazalno u obliku spreja te cjepiva koja sadržavaju cijele inaktivirane viruse, koja se primjenjuju parenteralno.

Fragmentirana se cjepiva razlikuju od onih spravljenih od cijelih inaktiviranih virusa po tome što su virusi kod fragmentiranih cjepiva kemijskim postupcima rascijepani na dijelove, a u podjedinici su cjepivima dodatnim fizikalnim postupcima hemaglutinin i neuraminidaza virusa izdvojeni iz smjese fragmentiranih virusa. Stoga su podjedinici cjepiva značajno purificirana u odnosu prema ostalima cjepivima protiv gripe, jer sadržavaju samo hemaglutinin i neuraminidazu virusa, kao glavne antigene koji determiniraju razvoj imunogenog odgovora specifičnog za soj.

S obzirom na to da i drugi strukturni proteini virusa gripe vjerojatno u većoj ili manjoj mjeri pridonose razvoju imuniteta (npr. M1 i NP-proteini) na određeni podtip i varijantu/soj virusa gripe, a za razvoj staničnog imuniteta odgovorni su i drugi antigeni virusa (npr. citotoksični T-limfocitni odgovori na cjepiva od cijelog virusa značajno su viši od CTL-odgovora na podjedinici cjepiva), smatra se da su podjedinici cjepiva nešto manje djelotvorna od fragmentiranih ili cijelih virusa. Međutim prisutnost drugih strukturnih i funkcionalnih dijelova virusa u cjepivu istodobno povećava reaktogenost cjepiva te su podjedinici cjepiva u pravilu manje reaktogena od ostale tri vrste cjepiva.

Rutinski se međutim imunogenost cjepiva procjenjuje određivanjem titra protutijela na hemaglutinin reakcijom inhibicije hemaglutinacije ili testom neutralizacije, tako da se specifični imunitet usmjeren na druge antigene virusa gripe zanemaruje. U skladu s tim stavom, Europska agencija za lijekove (EMA) traži od proizvođača pri godišnjoj obnovi registracije sezonskog cjepiva protiv gripe samo da dokažu da cjepivo potiče stvaranje protutijela na hemaglutinin sojeva virusa gripe koji se nalaze u cjepivu (1). Ovo je donekle opravdano, s obzirom na to da se u kliničkim studijama pokazalo da razina protutijela na hemaglutinin donekle korelira s kliničkom zaštitom od gripe (2-5). Iako općeprihvaćeni serološki kriteriji imunogenosti ne koreliraju potpuno s kliničkom zaštitom od bolesti, a i kriteriji serokonverzije koju EMA zahtijeva da cjepiva zadovolje pri godišnjoj obnovi registracije nisu visoki, ipak nam zadovoljavanje tih kriterija daje određenu razinu sigurnosti da će cjepiva u stanovitoj mjeri štiti cijepljene osobe. Načelno, smatra se da sezonsko cjepivo štiti oko 70% cijepljenih osoba u sezonama kada cijepljeni virusi antigeno dobro koreliraju sa sezonskim virusom u cirkulaciji.

Zbog važnosti odabira najpogodnijih sojeva virusa za sastav sezonskog cjepiva, kontinuirano se prati cirkulacija virusa gripe na Zemlji putem mreže viroloških laboratorija i na temelju prikupljenih podataka Svjetska zdravstvena organizacija svake godine donosi preporuku za sastav sezonskog cjepiva protiv gripe (koji sojevi virusa gripe trebaju biti u cjepivu). Za sjevernu hemisferu preporuka se donosi u veljači kako bi proizvođači stigli do jeseni proizvesti potrebne količine cjepiva.

Virusi gripe za proizvodnju antigena za cjepivo uglavnom se uzgajaju na oplođenim jajima. U novije vrijeme na tržištu su se pojavila cjepiva proizvedena od virusa uzgojenih na staničnim kulturama oplođenih jaja ili sisavaca. Međutim za sada su sva cjepiva registrirana u Hrvatskoj proi-

zvedena na jajima, što znači da sadržavaju određene (vrlo male) količine ovalbumina. Ovo je važno imati na umu pri postavljanju kontraindikacije za cijepljenje, jer osobe s burnim alergijskim reakcijama na proteine jaja ne smiju se cijepliti ovim cjepivima.

Imunogenost cjepiva protiv gripe redovito je niža u male djece i starijih osoba nego što je kod adolescenata i odraslih osoba u dobi od 18 do 60 godina. S ciljem poboljšanja imunogenosti cjepiva proizvedeno je i dvadesetak je godina u upotrebi adjuvantirano sezonsko cjepivo koje je podjedinici, a adjuvantirano emulzijom zaštićenog imena MF59C.1. Ovo je cjepivo u Hrvatskoj u upotrebi već pet godina i indicirano je za cijepljenje osoba starijih od 65 godina.

Noviji pristup povećanja imunogenosti cjepiva protiv gripe jest proizvodnja pripravka za intradermalnu primjenu. Ovo je neadjuvantirano fragmentirano cjepivo koje se u volumenu od 0,1 ml primjenjuje intradermalno, a registrirano je za cijepljenje osoba starijih od 18 godina i dostupno u Hrvatskoj od 2010. godine. Oba cjepiva (adjuvantirano za intramuskularnu i neadjuvantirano za intradermalnu primjenu) kod starijih su osoba imunogenija od konvencionalnih fragmentiranih i podjedinicih cjepiva, ali su reaktogenija, ponajprije u smislu povećane učestalosti lokalnih reakcija na mjestu primjene cjepiva.

Za sada nema podataka koji bi dokazali da se viša imunogenost ovih cjepiva odražava u višoj kliničkoj djelotvornosti cjepiva (adjuvantiranog i intradermalnog) u odnosu prema konvencionalnim sezonskim cjepivima.

Prioritetne skupine za cijepljenje

U Hrvatskoj su prioritetne skupine stanovništva za cijepljenje protiv gripe oduvijek bile osobe kod kojih njihove osobe ili zdravstveno stanje povećavaju rizik od nastanka komplikacija kod gripe. To su ponajprije osobe koje boluju od kroničnih bolesti (plućne, srčane, metaboličke, bubrežne, jetrene bolesti, imunokompromitirani bolesnici i sl.), neovisno o dobi i osobe starije od 65 godina neovisno o tome imaju li kroničnu bolest. Zdravstveni radnici u kontaktu s pacijentima također su prioritetna skupina za cijepljenje da ne bi izostali s posla zbog bolesti u vrijeme kada su najpotrebniji te da ne prenesu bolest na bolesnike s kojima dolaze u kontakt tijekom rada.

Neke zemlje, npr. Sjedinjene Američke Države u prioritetne skupine za cijepljenje ubrajaju zdravu predškolsku i školsku djecu jer su ona glavni pokretač epidemije gripe s najvišom dobnospecifičnom incidencijom i smatra se da će se smanjenjem cirkulacije virusa gripe među djecom smanjiti mogućnost prijenosa gripe na starije koji su pod povećanim rizikom od komplikacija i smrti. Međutim kod tih je preporuka upitna etičnost masovnog cijepljenja djece u svrhu zaštite starijih osoba, pogotovo u svjetlu činjenice da gripa u dječjoj i adolescentnoj dobi vrlo rijetko dovodi do komplikacija, a preboljenje gripe ostavlja solidniji i trajniji imunitet na slične varijante virusa gripe nego cijepljenje.

S pojavom pandemije gripe antigeno novim A(H1N1)2009.

virusom vidjelo se da uz poznate rizične skupine još neke kategorije stanovništva imaju povišeni rizik od razvoja komplikacija i smrti od gripe: trudnice, osobe s prekomjernom tjelesnom težinom i djeca s neurološkim bolestima; zato su ove kategorije od samog početka pandemije identificirane kao prioritete skupine za cijepljenje.

Pandemija gripe A(H1N1)2009.

Od travnja 2009. godine, kada je prvi put identificiran antigeno novi virus gripe A(H1N1)2009. ili A/H1N1pnd, u roku od nekoliko mjeseci pandemija je zahvatila cijeli svijet. U Hrvatskoj su se prvi slučajevi gripe otkrili u srpnju, a vrhunac epidemijskog vala bio je u studenome, nakon čega se pobol smanjivao sve do travnja 2010. godine kad su se javili posljednji slučajevi bolesti. Registrirano je više od 58.000 bolesnika, više od 2.500 osoba je hospitalizirano, a 58 osoba je umrlo od gripe (kod 32-je umrlih gripa je laboratorijski dokazana). Dobnospecifična incidencija oboljelih prema prijavama nije se značajno razlikovala od incidencije sezonske gripe. Najviša je incidencija bila u djece školske dobi (35,1/1.000), nakon koje je slijedila adolescentna dob (27,7/1.000) te djeca u dobi od 1 do 4 godine starosti (19,2/1.000). Najniža je incidencija bolesti bila kod osoba starijih od 65 godina (2,1/1.000). Iako je dobna distribucija oboljelih bila slična onoj kod sezonske gripe, dobna distribucija hospitaliziranih i umrlih znatno je različita od one sezonske gripe. U ovoj pandemiji u značajno su većem broju hospitalizirane i trebale intenzivno liječenje mlađe odrasle osobe, dok se u sezonskoj gripi u pravilu starije osobe hospitaliziraju i umiru od gripe.

Osim po pojavi antigeno različite varijante virusa gripe, neuobičajenome godišnjem dobu javljanja, pojavi novih kategorija stanovništva pod povećanim rizikom od komplikacija i promijenjenoj dobnoj strukturi osoba s komplikacijama koje zahtijevaju hospitalizaciju te po smrtnosti, pandemija se u još nečemu razlikovala od sezonske gripe: po neočekivano niskom odazivu na cijepljenje.

Pandemijski virus nije mogao biti sastavni dio sezonskog cjepiva za sezonu 2009/2010. jer se već prije pojave pandemijskog virusa počelo proizvoditi sezonsko cjepivo prema preporukama iz veljače 2009. Zato se pandemijsko cjepivo moralo proizvesti zasebno. Da bi se u kratkom vremenu stiglo proizvesti dovoljno cjepiva, u Europi se pristupilo proizvodnji adjuvantiranog cjepiva. Adjuvantirana cjepiva su s manjom količinom antigena (hemaglutinina i neuraminidaze) postizala zadovoljavajući imunogeni odgovor. Na taj se način omogućila proizvodnja veće količine cjepiva s postojećom količinom antigena.

Pandemijsko cjepivo koje se u Hrvatskoj rabilo adjuvantirano je istim MF59C.1 adjuvansom koji se već dvadeset godina primjenjuje u sezonskom cjepivu za starije od 65 godina.

Je li neosnovani strah od adjuvansa u cjepivu bio glavni pokretač brojnih dezinformacija o cjepivu koje su se širile u stručnim krugovima i u javnosti, ili mit o nekakvim tajanstvenim svojstvima novog virusa gripe, ili jednostavno

neznanje ili kombinacija raznih faktora, teško je razlučiti. Što god bilo povod dezinformacijama, zbunjenost javnosti iskoristili su brojni nadriliječnici, samozvani proroci, zagovornici teorija urote i medicinski skeptici svih mogućih vrsta za samopromociju u medijima i time dodatno unijeli pomutnju među zdravstvene radnike i stanovništvo. Moglo se čitati u novinama, a na žalost i u nekim liječničkim glasilima o suludim idejama poput mikročipova u cjepivu, o p24-antigenu HIV-a u cjepivu, o tome kako će se cjepivom pobiti većina stanovništva Zemlje. Moglo se čitati o tome kako će infekcija prirodnim virusom nakon cijepljenja izazvati citokinsku oluju koja će dovesti do ARDS-a, o tome kako će nakon cijepljenja nastati epidemija GBS-a, kako će s latencijom od više godina ili desetljeća nastati prava epidemija autoimunskih bolesti potaknutih cjepivom, o tome kako se uopće ne zna što je u cjepivu te kako je cjepivo neispitano itd.

U vrijeme kad je cjepivo postalo dostupno u Hrvatskoj to je cjepivo u zapadnoj Europi bilo već dva mjeseca u upotrebi s milijunima primijenjenih doza te se već raspolagalo podacima o reaktogenosti iz kojih je bilo posve jasno da su sva katastrofična predviđanja promašena i netočna. Međutim unatoč brojnim dokazima o sigurnosti primjene cjepiva dogodio se najveći debakl preventivne medicine u hrvatskoj povijesti. Cijepilo se tek oko 20.000 osoba, tj. 0,4% stanovništva. U Europskoj Uniji cijepilo se oko 10% stanovništva, a u nekim zemljama i više od 50% (Norveška). U Hrvatskoj se cijepilo 20 trudnica, to je 0,04%-tni odaziv trudnica na cijepljenje, a u Europskoj Uniji cijepilo se više od 10% trudnica. Cijepilo se samo 500-tinjak zdravstvenih radnika (1%), a istodobno, bolnice su branile posjete bolesnicima radi sprečavanja unošenja gripe na odjele. Kakvog smisla ima zatvoriti bolnice za posjete ako su zdravstveni radnici necijepljeni i unose virus gripe na odjele?

Istina, zahtjev Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi da svaka osoba pri cijepljenju potpisuje informirani pristanak nije pridonio povjerenju stanovništva prema cijepljenju. Istina je i da je cjepivo došlo u zemlju tek na vrhuncu epidemijskog vala te da bi odaziv bio znatno viši da je cjepivo bilo dostupno mjesec-dva ranije. Međutim u vrijeme kad je cjepivo postalo dostupno bilo je registrirano 40-ak tisuća oboljelih, što je oko 1% stanovništva i u tom se trenutku nije moglo znati hoće li incidencija nastaviti rasti ili će se smanjivati. Zašto se od preostalih 99% (neoboljelog) stanovništva tako mali dio (20.000) odlučio cijepiti protiv bolesti koja je u punom jeku, dok se istodobno oko 500.000 ljudi cijepilo protiv sezonske gripe za koju se tada nije znalo hoće li doći i s kojim intenzitetom?

Sve su to posljedice negativne kampanje protiv cjepiva i cijepljenja kakva nikada ranije nije bila organizirana.

Sezona 2010/2011.

Slijedeća sezona gripe u Hrvatskoj počela je u prosincu 2010. godine i trajala do ožujka 2011. Svi virusi identificirani do veljače bili su pandemijski soj A/H1N1pnd, a tek potkraj sezone gripe javili su se sporadični slučajevi i manja grupiranja bolesti uzrokovane virusom gripe B. Spora-

dični slučajevi gripe uzrokovane virusom influence tipa B javljali su se sve do svibnja.

Cjepivo protiv gripe koje se rabilo u sezoni 2010/2011. jednako je kao i sezonska cjepiva kojima se svake godine cijepi stanovnici Hrvatske, tj. trovalentno, fragmentirano, neadjuvantirano (osim malog broja doza adjuvantiranog cjepiva za starije od 65 godina). To nije pandemijsko cjepivo kojim su se cijepili stanovnici diljem svijeta u tijeku pandemije 2009/2010. U sezonskom cjepivu 2010/2011. bili su, uz virus A/H3N2 i B-virus, i dijelovi virusa A/H1N1pnd, koji je izazvao pandemiju 2009/2010, jer se očekivalo da će ovaj virus dominirati i u sezoni 2010/2011, što se pokazalo točnim na cijeloj sjevernoj hemisferi.

U jesen 2010. godine, prije početka cijepljenja višekratno smo u novinama mogli pročitati da je u sezonsko cjepivo 2010/2011. "ubačeno cjepivo protiv svinjske gripe" ili da je "pomiješano cjepivo protiv svinjske gripe i protiv sezonske gripe".

Ovo su netočne informacije jer niti su pomiješana dva različita cjepiva niti je jedno ubačeno u drugo.

Pandemijsko se cjepivo razlikovalo od sezonskog cjepiva po tome što je štitilo od samo jednog soja virusa gripe A/H1N1pnd te po tome što je sadržavalo konzervans (zbog desetodozne prezentacije cjepiva) i adjuvans sa svrhom postizanja zadovoljavajućeg imunogenog odgovora uz manju količinu antigena. Nepovjerenje prema pandemijskom cjepivu, koje je bilo posve neopravdano i temeljeno na dezinformacijama, u sezoni 2010/2011. netočnim se izjavama poput "ubacivanje pandemijskog cjepiva u sezonsko" na žalost prenijelo na sezonsko cjepivo protiv gripe. Međutim zdravstveni radnici na temelju svojih stručnih kvalifikacija i obrazovanja doista ne bi smjeli dopustiti da dezinformacijama budu zavedeni i da sami postanu glasnici negativne kampanje koju su pokrenule neznalice sumnjivih motiva.

Sezonskim se cjepivom u sezoni 2010/2011. cijepilo oko 500.000 osoba, što je niži odaziv na cijepljenje od uobičajenog u ranijim sezonama (čak je i u pandemijskoj sezoni 2009/2010. cijepljeno oko 600.000 osoba sezonskim cjepivom).

U sezoni 2010/2011. prijavljeno je oko 56.000 oboljelih od gripe, a umrlo je 28 osoba s laboratorijski dokazanom gripom. Dobna raspodjela oboljelih i umrlih bila je slična dobnoj raspodjeli u sezoni 2009/2010, što se moglo i očekivati s obzirom na to da je pandemijski soj H1N1 dominirao i u sezoni 2010/2011.

Reaktogenost cjepiva protiv gripe

Najčešće nuspojave koje se javljaju nakon cijepljenja protiv gripe inaktiviranim cjepivima (mrtvim, fragmentiranim, podjedinničnim) jesu lokalne reakcije na mjestu primjene, povišenje tjelesne temperature, glavobolja, umor, bol u mišićima. Prema sažetku opisa svojstava lijeka ove se nuspojave javljaju u 1-10% ispitanika nakon primjene fragmentiranog i podjediničnog cjepiva. Kod cjelostaničnog

cjepiva javljaju se češće.

Prema nekim ispitivanjima učestalost lokalnih reakcija znatno je viša od 10%.

U Hrvatskoj se godišnje prijavi od dvije-tri do petnaestak nuspojava cjepiva protiv gripe, koje po vrsti odgovaraju očekivanjima.

Često se u medijima spominje mogućnost nastanka Guillain-Barréova sindroma (GBS) nakon cijepljenja protiv gripe. Ovo ima ishodište u jednom događaju iz SAD-a iz 1976. godine, kada su u strahu od izbijanja epidemije novim virusom gripe krenuli u kampanju cijepljenja cijelog stanovništva, nakon čega je uslijedio porast broja oboljelih od GBS-a. Kampanja cijepljenja je zbog porasta broja GBS-a prekinuta i procijenjeno je da je cijepljenje uzrokovalo jedan slučaj GBS-a na 100.000 cijepljenih osoba (6).

Nikada poslije te kampanje nije se takav porast slučajeva GBS-a nakon cijepljenja protiv gripe nigdje uočio, unatoč pojačanom praćenju.

Međutim s pojavom pandemijskog cjepiva u 2009. godini vratili su se i strahovi od nuspojava cjepiva protiv gripe, među kojima je strah od GBS-a bio jedan od medijski najviše eksploatiranih. Dakako, stručna je javnost također zbog teoretske mogućnosti izazivanja GBS-a i nekih drugih nuspojava cijepljenja s pojačanim oprezom pristupila cijepljenju pandemijskim cjepivom i uspostavljeni su brojni sustavi praćenja nuspojava s ciljem što boljeg uvida u reaktogenost pandemijskog cjepiva.

Između ostalog, Europska agencija za lijekove i medicinske proizvode (EMA) dva je puta na mjesec u sezoni 2009/2010. izvještavala o prijavljenim nuspojavama, koje su se pojačano pratile te analizirala učestalost određenih stanja (uključujući GBS) radi otkrivanja signala koji bi upućivao na povećanu učestalost. Sustav praćenja GBS-a u Europskoj Uniji nije detektirao povećanu učestalost GBS-a kod cijepljenih pandemijskim cjepivom u odnosu prema necijepljenima (7). U Sjedinjenim Američkim Državama studija objavljena u lipnju 2010. godine pokazala je povećani rizik od nastanka GBS-a kod cijepljenih pandemijskim cjepivom (u SAD-u se rabilo neadjuvantirano pandemijsko cjepivo), a izračunano je da se na milijun doza pandemijskog cjepiva javlja 0,8 GBS-a više nego što bi se javilo u necijepljenoj populaciji (8).

Uzevši tu studiju u obzir, kao i podatke o praćenju u Europskoj Uniji, Europski centar za sprečavanje i suzbijanje bolesti (ECDC) zaključio je da se ne može sa sigurnošću zaključiti povećava li cijepljenje protiv gripe pandemijskim cjepivom rizik od GBS-a, ali ako je to slučaj, taj je porast učestalosti vrlo nizak.

EMA nije ni za druge moguće teške nuspojave koje su bile pod pojačanim nadzorom (npr. opća smrtnost, komplikacije trudnoće, kongenitalni poremećaji, fetalna smrtnost, pojedine autoimunske bolesti) našla povezanost između njihova pojavljivanja u populaciji i cijepljenja protiv pandemijske gripe.

Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja, što je potvrđeno i postmarketinškim praćenjem reaktogenosti, pandemijska cjepiva imaju jednake nuspojave kao i sezonska

cjepiva po vrsti i učestalosti, s time da adjuvantirana pandemijska cjepiva češće izazivaju lokalne reakcije od neadjuvantiranih.

Jedina neočekivana nuspojava koja se dovodi u vezu s pandemijskim cjepivom jest narkolepsija u djece i adolescenata, koja je zamoječena u Finskoj nakon primjene adjuvantiranog cjepiva Pandemrix. Sredinom 2010. godine finški Nacionalni institut za zdravstvo (THL) primio je prijave o javljanju narkolepsije 1-2 mjeseca nakon cijepljenja kod djece u dobi od 12 do 16 godina. Na temelju dodatnih istraga i analize rezultata, THL je u veljači 2011. godine objavio zaključak da je kod djece u dobi od 4 do 19 godina deveterostruko povećan rizik od narkolepsije nakon cijepljenja Pandemrixom (9). Potaknuti studijom u Finskoj Švedani su pokrenuli istraživanje o javljanju narkolepsije u Švedskoj i u ožujku 2011. godine objavili da je kod djece cijepljene Pandemrixom u Švedskoj četverostruko povećan rizik od razvoja narkolepsije (10).

Potaknute finskim istraživanjem druge europske zemlje koje su rabile Pandemrix također su provele retrospektivne studije s ciljem otkrivanja potencijalne povezanosti cijepljenja s narkolepsijom, ali nisu uspjele naći povećan rizik (11-13), što upućuje na postojanje neprepoznatog kofaktora u nastanku narkolepsije, koji je bio prisutan u Finskoj i Švedskoj u vrijeme cijepljenja.

U Hrvatskoj je u sezoni cijepljenja protiv pandemijske gripe prijavljeno pet nuspojava nakon cijepljenja, koje su prikazane u tablici 1.

Djelotvornost cjepiva protiv gripe

Brojne su studije provedene od četrdesetih godina prošlog stoljeća do današnjeg vremena radi utvrđivanja djelotvornosti cjepiva protiv gripe u sprečavanju bolesti. Rezultati se kreću u vrlo široku rasponu, od posve nedjelotvornog cjepiva do djelotvornosti veće od 90% (14). Razlog vrlo ra-

zličitih rezultata nalazi se u različitim definicijama bolesti, dizajnima studija, populaciji ispitanika i u tome koliko je sastav cjepiva odgovarao virusima gripe koji su cirkulirali u sezoni nakon cijepljenja. U pravilu je djelotvornost cjepiva viša u sprečavanju težih oblika bolesti nego blažih i slabija kod osoba starijih od 65 godina nego kod mlađih. Zbirno gledano, u godinama kada sastav cjepiva odgovara cirkulirajućim sojevima virusa gripe, očekuje se da cjepivo spriječi 70-90% laboratorijski potvrđenih slučajeva gripe kod cijepljenih osoba.

Procjene djelotvornosti u sprečavanju gripe za pandemijsko cjepivo u sezoni 2009/2010. u Europi kreću se od 35% u Nizozemskoj (15) preko 72% u Velikoj Britaniji (16) do više od 90% u Njemačkoj (17).

Djelotvornost sezonskog cjepiva u sezoni 2010/2011. u Europi procjenjuje se na temelju multicentrične studije djelotvornosti cjepiva u Europskoj Uniji na 42%, što je niže od očekivanih 70-ak %, s obzirom na to da je sastav cjepiva odgovarao virusima u cirkulaciji (18). Nekoliko je studija u sezoni 2010/2011. imalo mogućnost posebno procijeniti djelotvornost prethodno primljenoga pandemijskog cjepiva, trovalentnoga sezonskog cjepiva bez ranije primjene pandemijskog i djelotvornost sezonskog cjepiva u osoba koje su godinu dana ranije primile pandemijsko cjepivo. Rezultati tih studija pokazuju da su u sezoni 2010/2011. bolje bile zaštićene osobe koje su primile pandemijsko cjepivo u 2009. godini i sezonsko trovalentno cjepivo u 2010. godini od osoba koje su primile samo jedno od ta dva cjepiva (19, 20). Ovi rezultati govore u prilog preporuci o cijepljenju protiv gripe svake godine, čak i onda kad se ne očekuje promjena cirkulirajućeg virusa.

Trajanje zaštite nakon cijepljenja protiv gripe nije jasno određeno. Zaštita zasigurno ne prestaje kod svih cijepljenih istodobno i netočno je tvrditi da zaštita traje jednu sezonu. Jednako tako netočno je tvrditi da se osobe kojima je cijepljenje preporučeno ne moraju ponovno cijepiti ako se ne očekuje promjena soja virusa gripe u cirkulaciji slje-

Dob (godine)	Spol	Doza	Latencija u danima	Reakcija	Trajanje
58	Ž	Prva	1	Supfebrilitet	2 dana
			3	Febrilitet do 38 °C, Zimica	12 sati
50	M	Prva	1	Umor	1 dan
			2	Osjećaj pečenja na koži trupa, jednostrano	2 tjedna
73	M	Prva	1	Osip na prsima, u aksilarnim i ingvinalnim regijama, po trbuhu i rukama.	
73	M	Prva	0 (na dan cijepljenja)	Nesanica, nemir, halucinacije, glavobolja	8 dana
			15	Febrilitet do 39,5 °C (liječnik propisao antibiotik)	2 dana
		Druga	0 (na dan cijepljenja)	Nemir, halucinacije, glavobolja i mučnina	1 dan

Tablica 1. Prijave nuspojava nakon primjene pandemijskog cjepiva (Focetria) u Hrvatskoj

deće sezone. Studije koje su pratile trajanje zaštite kod osoba koje su se cijepile na početku istraživanja, a sljedeće dvije sezone nisu se cijepile, pokazuju da u drugoj i trećoj sezoni nakon cijepljenja stupanj zaštite opada, ali se ne izgubi potpuno (21-24).

Za razliku od imuniteta stečenog cijepljenjem (mjereno serološkim antihemaglutininskim odgovorom) i zaštite što je cjepivo pruža, a koji se značajno smanjuju tijekom dvije-tri godine, protutijela stečena prirodnom infekcijom virusom gripe i zaštita od antigeno sličnih sojeva virusa nakon prirodne infekcije čini se da traju doživotno.

Primjer dugotrajne perzistencije protutijela i zaštite nakon prirodnog preboljenja gripe pružila nam je pojava pandemijskog virusa A/H1N1pnd u 2009. godini.

Zemlje koje su mogle financirati seroepidemiološke studije na samom početku pandemije, odredile su dobnospecifične stope prevalencije protutijela specifičnih za soj virusa A/H1N1pnd. Svagdje se pokazalo da osobe rođene prije 1957. u određenom postotku imaju protutijela na novi pandemijski virus i da seroprevalencija raste s porastom dobi ispitanika. To znači da osobe koje su imale priliku doći u kontakt s antigeno sličnim virusom "španjolske" gripe što je uzrokovala pandemiju 1918. godine, kao i različitim varijantama tog virusa koje su cirkulirale do 1957. godine, još uvijek imaju protutijela na virus s kojim su bile u kontaktu u djetinjstvu ili mladosti.

Ovo se reflektiralo i na pobol u pandemiji 2009/2010. jer su osobe rođene prije 1957. u određenoj mjeri bile imune na pandemijski virus, a mlađe osobe bile su neimune. Udio starijih od 60 godina među hospitaliziranim bolesnicima bio je u sezoni 2009/2010. znatno niži nego u ranijim sezonama gripe, kada je u cirkulaciji bio antigeno različit soj virusa gripe A/H1N1, što govori da je i zaštita od antigeno sličnih virusa gripe nakon preboljenja dugotrajna, praktički doživotna.

Zaključak – koga, zašto i kako često cijepiti

Na temelju dokaza o dugotrajnoj zaštiti od antigeno sličnih virusa gripe nakon prirodnog preboljenja moglo bi se zaključiti da je bolje gripu preboljeti pa u starijoj dobi imati solidan imunitet nego se privremeno zaštititi cijepljenjem. Ovakvo "bildanje" imuniteta moglo bi doći u obzir kod zdravih, mladih osoba. Međutim osobe koje imaju kronične plućne, srčane ili metaboličke bolesti imaju povećan rizik od komplikacija osnovne bolesti, kao i od razvijanja komplikacija gripe. Kod takvih bolesnika "bildanje" imuniteta preboljenjem moglo bi dovesti do smrti, što se svake godine i događa kod određenog broja bolesnika.

Odatle proizlazi preporuka za cijepljenje svih osoba s kroničnim plućnim, srčanim i metaboličkim bolestima neovisno o dobi.

Nadalje, kao što se ne zna koja će cijepljena osoba i u drugoj sezoni još biti zaštićena, a koja će izgubiti zaštitu stečenu cijepljenjem, tako se ne zna ni koja će osoba starije dobi doista imati solidni imunitet stečen preboljenjem antigeno slične gripe u mladosti što će je štititi od gripe, a koja će ipak izgubiti taj imunitet. S obzirom na to da je starija dob nezavisni rizični čimbenik za razvoj komplikacija gripe, preveliko je kockanje u dobi iznad 65 godina računati na solidan imunitet stečen u mladosti, upravo zato što se ne može znati kod koga je održan, a kod koga nije.

Otuda preporuka za cijepljenje osoba starijih od 65 godina, neovisno o tome imaju li kroničnu bolest ili ne.

Zdravstveni radnici koji rade s bolesnicima (koji imaju povećan rizik od razvoja komplikacija gripe ili im gripa donosi rizik od pogoršanja osnovne bolesti) moraju učiniti sve da smanje rizik od zaražavanja svojih bolesnika. U tu svrhu, uz standardne mjere zaštite, cijepljenjem zdravstvenih radnika smanjuje se rizik da zdravstveni radnik prenese gripu na pacijente.

Otuda preporuka za cijepljenje zdravstvenih radnika, ali i osoblja domova umirovljenika.

Epidemiološkim studijama pokazano je da zaštita stečena cijepljenjem u dvije-tri godine progresivno slabi. Dokazano je također da su osobe koje se cijepu redovito bolje zaštićene od osoba koje su se cijepile prije nastupajuće sezone, ali se nisu ranije cijepile.

Također, sastav cjepiva prilagođava se iz godine u godinu na temelju procjena o tome koji će virusi gripe biti u cirkulaciji. Zbog ovoga je antigeni sastav cjepiva gotovo svake godine malo izmijenjen.

Otuda proizlazi preporuka za redovito cijepljenje, svake godine kod osoba za koje je cijepljenje preporučeno.

S obzirom na velik rizik od obolijevanja od gripe svake sezone (u Hrvatskoj u prosjeku oboli 30.000 do 200.000 osoba na godinu), na velik rizik od hospitalizacija zbog gripe kod osoba s povećanim rizikom (u Hrvatskoj nekoliko stotina do tisuća na godinu zbog komplikacija gripe ili osnovne bolesti) te na razmjerno visok rizik od umiranja od gripe kod osoba pod povećanim rizikom (u Hrvatskoj u prosjeku 10 do 30 osoba na godinu umre od gripe), čak i suboptimalna zaštita kakva je zabilježena u sezoni 2010/2011. dovoljna je da opravda cijepljenje.

Čak i ako cijepljenje smanjuje rizik od gripe za samo 42% kao u sezoni 2010/2011, korist od cijepljenja osoba pod povećanim rizikom od komplikacija znatno je veća od rizika od razvoja nuspojava koje su uglavnom blage, a u svakom slučaju blaže od gripe.

Gruba procjena usporedbe rizika od gripe i komplikacija u usporedbi s rizikom od cijepljenja, a na temelju prosječnog pobola u Hrvatskoj i podataka o reaktogenosti i djelotvornosti cjepiva iz kliničkih studija i postmarketinškog praćenja prikazana je u tablici 2.

Tablica 2. Usporedba rizika od gripe i komplikacija bolesti s rizikom od cijepljenja, a na temelju prosječnog pobola u Hrvatskoj i podataka o reaktogenosti i učinkovitosti cjepiva iz kliničkih studija i postmarketinškog praćenja – cijepljenje osoba pod povećanim rizikom (kod kojih je djelotvornost cjepiva u pravilu niža nego kod adolescenata i odraslih osoba mlađih od 65 godina)

Stanje/bolest – poredano prema težini	Broj oboljelih na 1.000.000 necijepljenih	Broj oboljelih na 1.000.000 cijepljenih*
Uobičajene nuspojave cijepljenja (umor, lokalna reakcija na mjestu primjene, glavobolja, febrilitet) u trajanju od 1 do 3 dana	0	100.000
Nekarakteristična, blaža klinička slika gripe**	20.000	13.000
Klasična klinička slika gripe	40.000	25.000
Komplikacije gripe ili osnovne bolesti koje zahtijevaju hospitalizaciju	500	200
Teška nuspojava cijepljenja koja zahtijeva hospitalizaciju	0	1-2
Smrt od gripe	3-8	1-3
Smrt od cjepiva	0	0

* očekujući da je cjepivo djelotvornije u sprečavanju teških oblika bolesti nego lakih oblika, prosječna djelotvornost progresivno raste od 33% kod atipičnih, blagih oblika bolesti do 60% u sprečavanju bolesti koja zahtijeva hospitalizaciju

** gruba procjena da se na dvije karakteristične kliničke slike bolesti javlja jedan blagi oblik

Literatura

- Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines. CPMP/BWP/214/96.
- GERHARD W. The role of the antibody response in influenza virus infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001;260:171-90.
- DAVIES JR, GRILLI EA. Natural or vaccine-induced antibody as a predictor of immunity in the face of natural challenge with influenza viruses. *Epidemiol Infect* 1989;102(2):325-33.
- DOWDLE WR, COLEMAN MT, MOSTOW SR i sur. Inactivated influenza vaccines. 2. Laboratory indices of protection. *Postgrad Med J* 1973;49(569):159-63.
- HOBSON D, CURRY RL, BEARE AS, WARD-GARDNER A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg (Lond)* 1972;70(4):767-77.
- SCHONBERGER LB, BREGMAN DJ, SULLIVAN-BOLYAI JZ i sur. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979;110(2):105-23.
- European Medicines Agency. Twentieth pandemic pharmacovigilance update. EMA/395118/2010. 18 June 2010.
- Centers for Disease Control. Preliminary Results: Surveillance for Guillain-Barré Syndrome After Receipt of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine - United States, 2009-2010. *MMWR* 2010;59:1-5.
- National Institute for Health and Welfare (THL). National Narcolepsy Task Force Interim Report. 31 January 2011. URL: <http://www.thl.fi/thl-client/pdfs/dce182fb-651e-48a1-b018-3f774d6d1875>
- Medical Products Agency (Lakemedelsverket). A registry based comparative cohort study in four Swedish counties of the risk for narcolepsy after vaccination with Pandemrix - A first and preliminary report, by the Medical Products Agency. 28 March 2011. URL: <http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2011/PandemrixRegReport110328.pdf>
- WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Statement on narcolepsy and vaccination. 21 April 2011. URL: http://www.who.int/vaccine_safety/topics/influenza/pandemic/h1n1_safety_assessing/narcolepsy_statement/en/index.html
- European Medicines Agency. Press Release. European Medicines Agency recommends interim measures for Pandemrix. 15 April 2011. EMA/CHMP/297822/2011 URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/04/WC500105278.pdf

13. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC – VAESCO investigation into narcolepsy. 02 Feb 2011. URL: http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/sci advice/Lists/ECDC%20Reviews/ECDC_DispForm.aspx?List=512ff74f-77d4-4ad8-b6d6-bf0f23083f30&ID=1017
14. BRIDGES CB, KATZ JM, LEVANDOWSKI RA, COX NJ. Inactivated Influenza vaccines. U: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, ur. Vaccines 5. izd. 2008. Elsevier, Philadelphia.
15. STEENS A, Van der HOEK W, DIJKSTRA F, Van der SANDE M. Influenza vaccine effectiveness, 2010/11. Eurosurveillance, Volume 16, Issue 15, 14 April 2011. URL: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V16N15/art19843.pdf>
16. HARDELID P, FLEMING DM, McMENAMIN M, ANDREWS N i sur. Effectiveness of pandemic and seasonal influenza vaccine in preventing pandemic influenza A(H1N1) 2009 infection in England and Scotland 2009-2010. Eurosurveillance, Volume 16, Issue 2, 13 January 2011. URL: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V16N02/art19763.pdf>
17. WICHMANN O, STOCKER P, ALTMANN D, WALTER D i sur. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 break through infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009-2010. Eurosurveillance, Volume 15, Issue 18, 06 May 2010. URL: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V15N18/art19561.pdf>
18. KISSLING E, VALENCIANO M, I-MOVE case-control study team. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe, 2010/11: I-MOVE, a multicentre case-control study. Eurosurveillance, Volume 16, Issue 11, 17 March 2011. URL: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V16N11/art19818.pdf>
19. CASTILLA J, MORÁN J, MARTÍNEZ-ARTOLA V, REINA G, MARTÍNEZ-BAZ I, GARCÍA CENOZ M i sur. Effectiveness of trivalent seasonal and monovalent influenza A(H1N1) 2009 vaccines in population with major chronic conditions of Navarre, Spain: 2010/11 mid-season analysis. Euro Surveill. 2011;16(7):pii=19799. URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19799>
20. SAVULESCU C, JIMÉNEZ-JORGE S, De MATEO S, LEDESMA J, POZO F, CASAS I, LARRAURI A. cycEVA Study Team. Effectiveness of the 2010/11 seasonal trivalent influenza vaccine in Spain: preliminary results of a case-control study. Euro Surveill. 2011;16(11):pii=19820. URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19820>
21. PEBODY R, HARDELID P, FLEMING DM, McMENAMIN J, ANDREWS N, ROBERTSON C i sur. Effectiveness of seasonal 2010/11 and pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines in preventing influenza infection in the United Kingdom: mid-season analysis 2010/11. Euro Surveill. 2011;16(6):pii=19791. URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19791>
22. COUCH RB, KEITEL WA, CATE TR i sur. Prevention of influenza virus infections by current inactivated influenza virus vaccines. In: Brown LE, Hampson AW, Webster RG, ur. Amsterdam: Elsevier;1996:97-106.
23. FOY HM, COONEY MK, McMAHAN R. A Hong Kong influenza immunity three years after immunization. JAMA 1973;226(7):758-61.
24. CATE TR, COUCH RB, PARKER D, BAXTER B: Reactogenicity, immunogenicity, and antibody persistence in adults given inactivated influenza virus vaccines - 1978. Rev Infect Dis 1983;5(4):737-47.

Adresa za dopisivanje:

Prim. mr. sc. Bernard Kaić, dr. med.
 Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti
 Hrvatski zavod za javno zdravstvo
 10000 Zagreb, Rockefellerova 12
 e-mail: bernard.kaic@hzjz.hr

Primljeno/Received:

30. 5. 2011.
 May 30, 2011

Prihvaćeno/Accepted:

24. 6. 2011.
 June 24, 2011