

616.921.5:614.47:355.1(437)"1970/1989"

ANALÝZA ÚSPĚŠNOSTI OČKOVÁNÍ PROTI CHŘIPCE NA SOUBORU HLÁŠENÝCH EPIDEMIÍ CHŘIPKY V ČSA V LETECH 1970 - 1989

Kpt. MUDr. Roman PRYMULA, plk. prof. MUDr. Miroslav Šplího, DrSc.,
mj. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Vojenská lékařská akademie JEP, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)

Chřipka je nejrozšířenějším infekčním onemocněním člověka, které postihuje ročně kolem 10 procent obyvatelstva. Společně s ostatními akutními respiračními onemocněními (ARO) se podílí na více než polovině celkové infekční nemocnosti spojené s pracovní neschopností (19).

Původcem tohoto onemocnění je RNA-virus patřící do čeledi Orthomyxoviridae, kam patří influenzavirus A, B, a poněkud specifické postavení má virus C. Jednotlivé typy chřipkových virů se vyskytují v řadě antigenních subtypů a variant. Hlavním faktorem virulence těchto virů je glykoprotein hemagglutinin (H), v procesu adsorpce viru na receptory buněk se uplatňuje neuraminidáza (N). Hemagglutinin i neuraminidáza podléhají driftovým i shiftovým změnám. Neuraminidáza známých kmenů chřipky B však je antigenně shodná, u virů chřipky C se enzym typu neuraminidázy nevyskytuje (15). Hemagglutinin však není jen faktorem virulence, ale působí i jako významný imunogen stimulující tvorbu neutralizujících protilátek. Této vlastnosti se využívá v imunoprophylaxi chřipky. Imunogenita hemagglutininu je 2,1-5,6krát vyšší než imunogenita neuraminidázy (13).

Specifickou imunoprophylaxi chřipky lze provádět buď inaktivovanou očkovačím látkou obsahující usmrcené celé viriony, nebo vakcínou obsahující živé atenuované viry, případně i subjednotkovou vakcínou, jejímž základem jsou purifikované povrchové antigeny chřipkových virů. Vakcinace proti influenze poskytuje protektivitu kolem 70 procent (4), respektive 65,2-74,6 % proti chřipce typu A a 15 % proti typu B (1) a nejsou zaznamenány pozoruhodné vedlejší účinky (4). Protektivita nemá trvalý charakter a po třech letech od vakcinace přetrvává dostatečný titr protilátek pouze u třetiny jedinců, u kterých byly po vakcinaci dostatečné hladiny titrů prokázány (7). Inaktivovanou vakcínu je možno aplikovat subkutánně, účinnější je aplikace intradermální, avšak imunizační efekt vzniká i po podání intranazálním. Živé vakcíny se podávají intranazálně a na jejich účinku se podílí i pomnožení viru v dýchacích cestách a vznik výraznější slizniční imunity. Živé vakcíny poskytují i déletrvající protektivitu než syntetické peptidy či antigeny připravené pomocí genového inženýrství a neantigenní vakcíny (12). Současným trendem jsou polyvalentní vakcíny, převážně trivalentní (5, 14, 10). Tato fakta jednoznačně dokazují, že vakcinace u chřipky je efektivní, avšak nekompletně protektivní (2, 4, 7).

Proto jsou v centru pozornosti i metody chemoprophylaxe. Ta se provádí podáváním amantadinu nebo rimantadinu v denní dávce 100 až 200 mg po dobu trvání epidemie. Tyto preparáty brání transkripci viru chřipky A v infikované buňce. Jejich profylaktická účinnost se

pohybuje v rozmezí 80-90 % (4). Použití této profylaxe v průběhu chřipkové sezóny bez předchozí vakcinace by sice vedlo k nižšímu výskytu tohoto onemocnění, avšak náklady by byly o 650 % vyšší než při očkování (11). Výrazně negativním faktorem je i vznik možné rezistence (8). Celá řada studií z nedávné doby dokazuje jako dosud nejvýhodnější postup kombinaci preexpoziciční vakcinace s následnou chemoprophylaxí rimantadinem, a to v dávkách 100 mg na den, při kterých je tento přípravek poměrně úspěšně snášen (3, 17, 18). Perspektivně se ověřuje i řada dalších látek s antivirovým účinkem, jako různé deriváty rimantadinu, interferon, induktory interferonu, florenal, antivirová antibiotika, jako fluviruciny řady A i B, imunomodulační látky, nová adjuvans apod. (6, 9, 16). Řada těchto látek v současné době přes velmi dobré experimentální výsledky je však pro značnou nákladnost pro masové použití nevhodná.

Z těchto poznatků musíme vycházet i v naší armádě, přičemž základním úkolem současné doby je především snaha o maximální zefektivnění protiepidemických opatření s ohledem na ekonomickou nákladnost. Jedním z prvních kroků je i zvážení prospěšnosti vakcinace proti influenze z hlediska nákladů na celou akci a následné úspory prostředků zabráněním vzniku případných onemocnění.

Materiál a metodika

Analýzovali jsme soubor 435 chřipkových epidemií, které proběhly v ČSA v letech 1970-1989. Celkem se v uplynulém období jednalo o 46 361 nemocných jedinců.

Všechny dostupné údaje jsme získali ze "Závěrečných zpráv o epidemiích". Základní soubor jsme pro větší výpočetní hodnotu rozdělili do dvou podsouborů. Podsoubor očkovaných útvarů obsahoval 174 epidemií a kontrolní soubor 261 epidemií u útvarů neočkovaných.

Každou epidemii v souboru jsme sledovali podle následující struktury:

1. Krycí číslo útvaru
2. Posádka
3. Měsíc a rok výskytu epidemie
4. Počet postižených v epidemii
5. Počet exponovaných
6. Počet postižených v epidemii - očkovaných
7. Počet exponovaných - očkovaných
8. Procentuální proočkovanost útvaru
9. Agens chřipkové epidemie

10. Specifita použité vakcíny
11. Doba očkování
12. Délka trvání epidemie
13. Subjektivní hodnocení průběhu epidemiologem
14. Poznámka (v případě chybných dat z hlediska počtu exponovaných, proočkování, atd.)

Takto strukturované údaje jsme ukládali do databáze dBase IV firmy Ashton-Tate a zpracovávali pomocí samostatně vytvořené programové nadstavby v prostředí dBase IV, vše na počítači PC/286.

V každém souboru jsme hodnotili následující kritéria:

- suma epidemií
- suma postižených
- suma exponovaných
- průměrný počet postižených na jednu epidemii
- průměrný počet exponovaných na jednu epidemii
- ATTACK RATE (kumulativní incidence)
- průměrná doba epidemie
- průměrné procento proočkování
- subjektivní zhodnocení průběhu epidemie epidemiologem či NZS
- shoda agens a použité vakcíny

Abychom zachytili rozdíly v jednotlivých letech provedli jsme i analýzu podle epidemických roků. Současně jsme analyzovali jednotlivé dílčí podsoubory očkování, to znamená soubor očkování s proočkování větší nebo rovnou 80 %, soubor očkování s proočkování pod 80 % a soubor očkování, u nichž není možno stanovit přesné procento proočkování. Porovnávali jsme i jednotlivé velikostní typy epidemií v závislosti na attack rate. Statistickou významnost jsme hodnotili t testem. Stanovili jsme vývojový trend chřipkového onemocnění v armádě a porovnali ho s vývojovým trendem v ČSFR.

Výsledky

Přes velice rozdílnou úroveň subjektivního hodnocení průběhu jednotlivých chřipkových epidemií a jejich možného ovlivnění předchozí vakcinací můžeme některé údaje zobecnit. Ze "Závěrečných zpráv o epidemiích" vyplývá, že nejvyšší úspěšnost specifické i nespecifické profylaxe, ve smyslu lehčího průběhu, menšího počtu komplikací i menší nemoci očkování ve vztahu k neočkovaným, byla v letech 1971-72, 1977-78, 1978 až 79, 1982-83, 1983-84, 1987-88. V ostatních letech sledovaného období byl efekt hodnocen jako nevýrazný, respektive vůbec žádný.

Tyto subjektivní údaje jsme porovnávali s řadou ukazatelů, které uvádí tabulka 1. Nejzávažnějším kritériem porovnávaných údajů je attack rate, který nejvýstižněji charakterizuje nemocnost v jednotlivých epidemiích.

Podrobnější informace podává graf 1, který zobrazuje attack rate po jednotlivých letech jak u skupiny očkování, tak i u kontrolní skupiny neočkovaných. Chybějící sloupce označují roky, ve kterých nebylo možno údaje s dostatečnou přesností zjistit. Šipky pak vyznačují

statisticky významné odchylky mezi oběma soubory (ve prospěch souboru očkování).

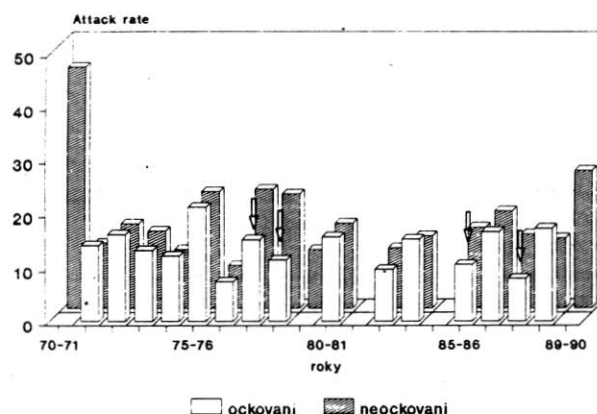
Tabulka 1
Celkový přehled sledovaných parametrů chřipkových onemocnění v ČSA v letech 1970 - 1989

Skupina	Σ epidemií - procenta celku	pro- očková- nost (%)	Ø doba	ATTACK RATE
Očkování	174 - 40,0	30	12,6	13,5
Očk. > 80%	34 - 7,8	92	12,0	14,4
Očk. < 80%	54 - 12,4	38	13,9	14,0
Očk. ? 80%	86 - 19,8	--	11,9	12,9
Neočkov.	261 - 60,0	0	11,7	14,4

Poznámky:

- Σ epidemií - suma epidemií
- procenta celku - relativní vyjádření vzhledem k základnímu souboru
- proočkování - průměrné procento proočkování
- Ø doba - průměrná délka trvání epidemie
- attack rate - kumulativní incidence (vážený průměr za sledované období)
- Očkování - soubor očkování celkem
- Očk. > 80 % - soubor očkování s proočkování nad 80 %
- Očk. < 80 % - soubor očkování s proočkování pod 80 %
- Očk. ? 80 % - soubor očkování, u nichž není možno stanovit % proočkování
- Neočkov. - soubor neočkovaných celkem

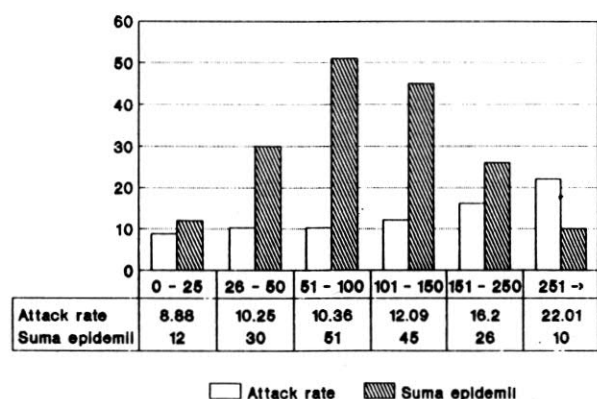
Attack rate po letech



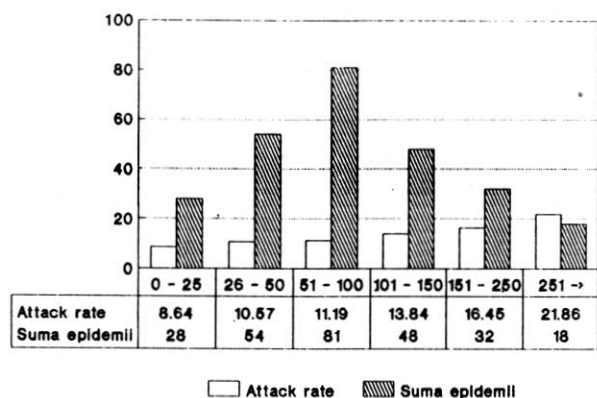
Graf 1

Graf 2 a 3 ukazuje jednotlivé velikostní typy epidemií ve srovnání skupiny očkování a neočkovaných. Nejmarkantnější rozdíl je patrný ve velikostní skupině 101 až 150 nemocných.

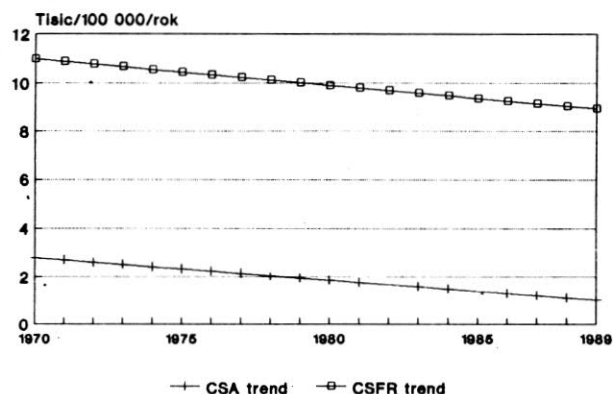
Graf 4 zobrazuje trend vývoje chřipky v ČSA



Graf 2 Attack rate v jednotlivých velikostních typech epidemií u očkováných



Graf 3 Attack rate v jednotlivých velikostních typech epidemií u neočkováných



Graf 4 Trendy vývoje nemocnosti chřipkou v ČSA a v ČSFR

v porovnání s trendem vývoje na území ČSFR. Výsledný trend je identický, avšak při podstatně nižší incidenci v armádě, která dosahuje pouze dvacetiprocentní hladiny civilního sektoru.

Diskuse

Jako základní ukazatel úspěšnosti očkování jsme hodnotili Attack Rate (kumulativní incidenci, neboli procento

postižených k exponovaným). Pokud bychom však sledovali pouze průměrné ukazatele, výsledky by byly poněkud zkrácené, což vynikne zejména v porovnání jednotlivých velikostních typů epidemií. Rozložení epidemií ve zvolených velikostních skupinách odpovídá klasickému rozložení četností. U velikostně malých typů epidemií je pak výrazně nižší attack rate než u typů větších. Nárůst attack rate pak tvoří téměř lineární závislost. V porovnání souboru očkováných a neočkováných je statisticky významný rozdíl na hladině 95 % ve velikostním typu 101-150 postižených na epidemii ve prospěch souboru očkováných. I další menší typy epidemií vykazují nižší attack rate u skupiny očkováných, avšak bez statistické významnosti. U velikostně větších typů epidemií pak rozdílu mezi souborem očkováných a neočkováných není. To má značný dopad z praktického hlediska, kdy vakcinace by se prováděla pouze u menších jednotek. V tabulce 1, která zahrnuje souhrnné výsledky, vidíme rozdíl mezi skupinou očkováných a neočkováných 0,9 %. Tento zdánlivě nepatrný rozdíl je však vzhledem k značné velikosti sledovaných souborů statisticky významný na hladině $p = 0,05$ a v absolutních číslech je reprezentován hodnotou 1561 hypoteticky postižených, kteří by pravděpodobně onemocněli, pokud by vakcinace nebyla provedena.

Podstatně přesnější údaje je možno sledovat v grafu 1, který uvádí analýzu po jednotlivých letech. Zejména v letech 1977-78, 1978-79, 1985-86 a 1987-88 je rozdíl v nemocnosti ve prospěch očkováných útvarů zvlášť markantní a vysoce statisticky významný. Údaje z let 1977-78, 1978-79 a 1987-88 pak výrazně korelují se subjektivním hodnocením. Při podrobné analýze všech dostupných údajů v této souvislosti je nejzajímavější ta skutečnost, že ve výše uvedených letech došlo ke shodě vyvolávajícího agens s antigenní variantou použité vakcíny a vždy se jednalo o chřipku typu A (H1N1, respektive H3N2). Pokud se jednalo o chřipku typu B, pak ani shoda antigenních variant attack rate ani klinický průběh onemocnění výrazněji neovlivnila. Tyto údaje potvrzují závěry zahraničních autorů (4) o nízké protektivitě chřipkových vakcín proti typu B. Překvapivě se nevyskytly signifikantní rozdíly podle proočkování. Ba naopak, vyšší nemocnost byla spíše u kolektivů s vyšším procentem proočkování. To můžeme velice snadno vysvětlit nízkým absolutním počtem postižených kolektivů s vysokou proočkování a tedy faktem, že většina dobře proočkováných útvarů se v sledovaném souboru objevit nemohla, protože u těchto k žádnému epidemickému vzplanutí nedošlo.

Ostatní sledované charakteristiky, patrně z tabulky, nevyžadují zvláštní komentář.

Chemoprophylaxe amantadinem či remantadinem byla u řady útvarů prováděna. Celkový efekt chemoprophylaxe však musíme hodnotit jako sporný vzhledem k zásadnímu nedodržování dávkovacích schémat vojáky prezenční služby.

Paradoxním údajem je, že u čtyř epidemií je hodnocen náčelníky zdravotnické služby těchto útvarů také účinek preparátu Impulsinu, a to jako velmi dobrý a při správném dávkování dokonce stoprocentně protektivní. Tento preparát má však příliš náročné dávkovací schéma, a proto od jeho používání bylo ustoupeno. Hlavním problémem je

příliš velká dávka, kterou vojáci odmítají v tabletách používat, a jinou lékovou formu se nepodařilo vyvinout.

Podstatným ukazatelem svědčícím pro úspěšnost vakcinace je porovnání incidence v ČSA a v ČSFR v celém dvacetiletém období, která je v ČSA 5krát nižší. Tento fakt potvrzuje i graf 4, který zobrazuje trendy vývoje tohoto onemocnění. Při shodném trendu dosahuje však nemocnost v armádě pouhých dvaceti procent nemocnosti ČSFR. Tyto údaje jednoznačně potvrzují efektivitu očkování, protože právě proočkovanosť v armádě dosahuje podstatně vyššího procenta než v běžné populaci.

Závěry

- Očkování proti chřipce v ČSA má své opodstatnění, zejména u chřipky typu A;

- Ekonomický přínos však není tak velký, jak se očekávalo. Za příčiny nižší efektivity je možno považovat:

1. Pozdní provedení očkování.

2. Převelování neočkovaných jedinců k dobře proočkováným útvarům, nežádka vedoucí k prolomení kolektivní imunity.

3. Rozdíly mezi vykazovaným stavem proočkovanosť a skutečností.

4. Nesoulad mezi antigenní variantou použité vakcíny a vyvolávajícím agens.

5. Nepřímé i nedostatky v etiologické diagnostice.

6. Falešně nízkou efektivitu, kterou by mohlo objasnit procento proočkovanosť u všech útvarů, tedy i těch, které se v souboru nevyskytly, neboť u nich žádná epidemie nevznikla. Toto procento, ale "reálné", je dnes velice obtížné stanovit.

7. Nízkou protektivitu používaných vakcín proti chřipce typu B.

Proto navrhuje omezení vakcinace proti chřipce pouze na vybrané odloučené útvary, kde má tato nepochybný význam, provádění důsledných sérologických vyšetření a případně zvýšit procento proočkováných útvarů v letech, kdy se očekávají antigenní varianty chřipky A, a naopak snížení tohoto procenta v letech, kdy bude možno očekávat jako vyvolávající agens virus chřipky B.

Souhrn

Vakcinace a chemoprophylaxe u chřipky typu A má prokazatelnou efektivitu. Autoři analyzovali soubor 435 chřipkových epidemií, které proběhly v ČSA za uplynulých dvacet let. Srovnávají úspěšnost prováděné vakcinace a chemoprophylaxe v globálním měřítku a po jednotlivých letech. V závěru se pokouší částečně vymezit

trendy vakcinace proti chřipce v naší armádě v příštích letech.

Literatura

1. ALVAREZ, I. et al.: Immune response to influenza vaccination. *Aten. Primaria*, 6, 1989, s. 496-499.
2. BETTS, R. F.: Amantadine and rimantadine for prevention of influenza A. *Semin. Respir. Infect.*, 4, 1989, s. 304-310.
3. BRADY, M. T. et al.: Safety and prophylactic efficacy of low-dose rimantadine in adults during an influenza A epidemic. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 34, 1990, s. 1633-1636.
4. BRO-JORGENSEN, K. - SAMUELSSON, I. S.: Influenza. Consequences for health and prevention. *Ugeskr. Laeger.*, 151, 1989, s. 2570-2574.
5. DERRICO, M. M. et al.: Comparison of anti-influenza vaccines: whole adsorbed trivalent, trivalent subunit and tetravalent subunit. *Bol. Ist. Sieroter Milan*, 67, 1988, s. 283-289.
6. FADEEVA, N. I. - GERASINA, S. F.: Problems of molecular mechanism of the effects of synthetic antiviral drugs. *Antibiot. Khimioter.*, 34, 1989, s. 652-656.
7. MAL'CHIKOV, I. A. - SLOBODENIUK, A. V.: The use of influenza vaccines and rimantadine for protection against influenza in industrial enterprises. *J. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.*, 10, 1990, s. 79-84.
8. MANCHAND, P. S. et al.: Synthesis and antiviral activity of metabolites rimantadine. *J. Med. Chem.*, 33, 1990, s. 1992-1995.
9. MASHI, K. N. et al.: Effect of immunomodulator adamantylamide dipeptide on antibody response to influenza subunit vaccines and protection against aerosol influenza infection. *Vaccine*, 8, 1990, s. 159-163.
10. NELSON, K. E. et al.: The influence of human immunodeficiency virus (HIV) infection on antibody responses to influenza vaccines. *Ann. Intern. Med.*, 109, 1988, s. 383-388.
11. PATRIARCA, P. A. et al.: Prevention and control of type A influenza infections in nursing homes. Benefits and costs of four approaches using vaccination and amantadine. *Ann. Intern. Med.*, 107, 1987, s. 732-740.
12. RUBEN, F. L.: Now and future influenza vaccines. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 4, 1990, s. 1-10.
13. SOMININA, A. A. et al.: The use of the radial hemolysis reaction for demonstrating antibodies to the surface antigens of the influenza virus in assessing postvaccinal immunity. *Mikrobiol. J.*, 51, 1989, s. 54-59.
14. SULLIVAN K. M. - MONTO, A. S. - FOSTER, D. A.: Antibody response to inactivated influenza vaccines of various antigenic concentrations. *J. Infect. Dis.*, 161, 1990, s. 333-335.
15. ŠPLIŇO, M. et al.: Epidemiologie chřipky. Vybrané kapitoly z vojenské epidemiologie. Učební texty, sv. 262 Hradec Králové, VLA JEP 1991, s. 15-27.
16. TOMITA, K. et al.: Fluvirucins A1, A2, B1, B2, B3, B4 and B5, new antibiotics active against influenza A virus. IV. Taxonomy on the producing organisms. *J. Antibiot.*, 44, 1991, s. 940-948.
17. WEBSTER, R. G. et al.: Chemotherapy and vaccination: a possible strategy for the control of highly virulent influenza virus. *J. Virol.*, 55, 1985, s. 173-176.
18. WEBSTER, R. G. - KAWAOKA, Y. - BEAN, W. J.: Vaccination as a strategy to reduce the emergence of amantadine- and rimantadine-resistant strains of A/Chick/Pennsylvania/83 (H5N2) influenza virus. *J. Antimicrob. Chemother.*, 18, 1986, s. 157-164.
19. Zdravotnictví ČSSR. Praha, Ústav pro zdravotnickou statistiku, 1971 - 1990.

Klíčová slova: Vakcinace; Chřipka; Amantadin; Remantadin.