

614.47:616.921.5

SROVNÁNÍ IMUNOGENITY A REAKTOGENITY VAKCÍN VAXIGRIP® A FLUARIX™ V SEZÓNĚ 1996-1997 (STUDIE FLU-96)

¹Pplk. doc. MUDr. Jiří BERAN, CSc., ¹mjr. doc. MUDr. Roman PRYMULA, CSc., ¹kpt. MUDr. Roman CHLÍBEK,

²mjr. MUDr. Petr DOUDA, ²pplk. MUDr. Peter GÁL, ²MUDr. Slavomír KARTUSEK

¹Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

(rektor: plk. doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.)

²Ústřední vojenský zdravotní ústav, České Budějovice

(náčelník: pplk. MUDr. Peter Gál)

Úvod

Chřipka je onemocnění, které vzniká jako akutní infekce horního respiračního traktu a které je každoročně příčinou vysoké nemocnosti a ekonomických ztrát ve všech pracovních sférách České republiky. Ačkoli existuje antivirová léčba chřipky, všeobecně se uznává, že prevence očkováním je nejlepší metodou pro kontrolu vlivu viru chřipky na lidskou populaci.

Nejinak je tomu v armádě. Od extenzní vakcinace proti chřipce, která se prováděla u téměř všech vojenských útvarů před rokem 1989, se přešlo pod ekonomickým tlakem (cena vakcíny stoupla zhruba 5krát) k selektivní vakcinaci vybraných jednotek. Těmi jsou jednotky Brigády rychlého nasazení, Hradní stráž, letectvo a další, do celkového počtu cca 5000 mužů.

Sledování účinnosti očkovací látky je naprostou samozřejmostí i v podmínkách armády. Proto jsme byli velením armády požádáni, abychom v chřipkové sezóně 1996-1997 porovnali v klinické studii do té doby nejvíce požívané štěpené vakcíny Vaxigrip® a Fluarix™

Cíle studie

Cílem studie bylo především zhodnocení místních a celkových reakcí (reaktogenity) a protilátkové odpovědi (imunogenity) 2 inaktivovaných štěpených vakcín proti chřipce Fluarix™ (výrobce: SmithKline Beecham Biologicals, Rixensart, Belgie) a Vaxigrip® (Pasteur Merieux, Lyon, Francie) mezi zdravými dospělými dobrovolníky ve věku 18-60 let s důrazem na vojenské kolektivy.

Metodika

Protokol studie datovaný 1. říjnem 1996 byl povolen Hlavním epidemiologem Armády České republiky. Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací a podle doplňku z Hongkongu z roku 1989. Písemný informovaný souhlas byl získán od všech dobrovolníků před zařazením do studie po předchozím kompletním informování o cílech studie, výhodách a případných nežádoucích

účincích aplikovaných vakcín.

Pro účast dobrovolníků ve studii byla použita běžná kritéria pro zahrnutí nebo vyloučení ze studie (viz tab. 1).

Tabulka 1

Kritéria použitá pro účast dobrovolníků ve studii

Kritéria pro zahrnutí do studie:
- dospělý ve věku 18-60 let - získání písemného informovaného souhlasu - podání informace o výhodách a nevýhodách studie
Kritéria pro vyloučení ze studie:
- klinické známky akutního horečnatého onemocnění v době vstupu do studie - jakákoli léčba imunosupresivy, včetně kortikosteroidů - anamnestická alergie na vajíčka nebo jiné komponenty chřipkové vakcíny nebo předcházející těžká reakce na vakcínu - aplikace jakékoli vakcíny dva týdny před vakcinací a čtyři týdny po vakcinaci - současná účast v jakékoli jiné klinické studii

V průběhu studie byly vzaty v úvahu všechny důležité požadavky na správnou klinickou praxi a na správnou laboratorní praxi. Studie byla plánována jako otevřená klinická studie se 2 skupinami (každá v jednom centru) po 100 vakcinovaných. Nebyla však provedena randomizace, a tak každá skupina dostala jen předem určenou vakcínu. V prvním centru (České Budějovice) se tak aplikoval Vaxigrip® a ve druhém centru (Hradec Králové) Fluarix™. Očkovací látka byla nakoupena z rozpočtu AČR u dodavatelské firmy JK Trading, Karlovy Vary. Šlo o běžně dostupnou vakcínu na trhu České republiky.

Jak již bylo uvedeno, ve studii byly použity 2 vakcíny:

1. Vaxigrip® 0,5 ml (Pasteur Merieux), který obsahoval antigeny A/Wuhan/359/95 (H₃N₂), A/Singapore/6/86 (H₁N₁), B/Beijing/184/93. Šarže vakcíny M0816.
2. Fluarix™ 0,5 ml (SmithKline Beecham Biologicals), který obsahoval antigeny A/Wuhan/359/95 (H₃N₂), A/Singapore/6/86 (H₁N₁), B/Beijing/184/93. Šarže vakcíny 18255A9.

Tabulka 2

Frekvence výskytu a průměrná délka trvání místních a celkových příznaků po aplikaci vakcín FluarixTM a Vaxigrip[®]

PŘÍZNAKY	FLUARIX TM		VAXIGRIP [®]	
	Počet dobrovolníků	Trvání (den)	Počet dobrovolníků	Trvání (den)
MÍSTNÍ				
Zarudnutí	13	1,9	28	2,5
Otok	7	2,0	15	1,7
Bolest	36	2,1	50	1,8
CELKOVÉ				
Teplota >37,5 °C	1	1,0	-	-
Bolest hlavy	11	1,2	18	1,1
Bolest svalů	12	1,4	16	1,4
Třesavka	1	1,0	2	1,0
Malátnost	6	1,0	13	1,3

Lékaři v obou centrech sledovali vakcinované 30 minut následujících po vakcinaci a zaznamenávali očekávané a neočekávané celkové a místní symptomy do předem připravených formulářů.

Mezi očekávané celkové reakce patřilo kromě sledování teploty ještě hodnocení bolesti hlavy, bolesti svalů, třesavka a malátnost. Místní reakce (zarudnutí, otok, bolestivost) byly také zaznamenávány. Následné hodnocení očekávaných reakcí se záznamem do denní karty se provádělo za 8 hodin po vakcinaci a každé ráno 3 následující dny. Vzorek plně venózní krve byl odebrán v den očkování a 21 dnů po očkování k určení hemaglutinačně inhibičních titrů (HIT). Vyšetření byla provedena ve virologické laboratoři Ústředního vojenského zdravotního ústavu - pobočce v Českých Budějovicích. Pro testování a zjištění HIT protilátek byly v laboratoři použity standardní homologní (výrobce vakcíny deklarované) i heterologní antigeny dodané Národní referenční laboratoří pro chřipku Státního zdravotního ústavu (SZÚ) v Praze.

Výsledky klinické studie

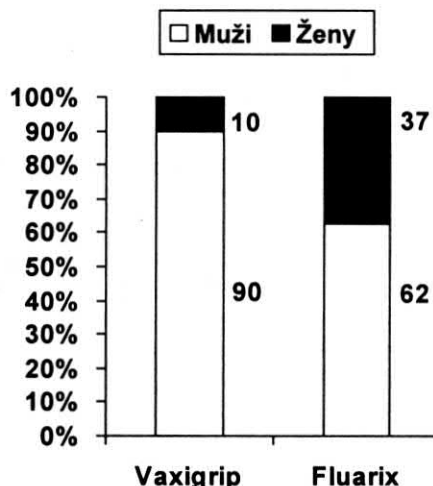
Na počátku studie bylo do obou center zahrnuto celkem 200 dobrovolníků, v každém tedy po 100 subjektech splňujících kritéria pro zahrnutí/vyloučení ze studie (tabulka 1). V Hradci Králové, kde se aplikoval FluarixTM studii ukončilo 99 vakcinovaných. Jeden z dobrovolníků se totiž nedostavil na následný odběr krve po 21 dnech od vakcinace.

Protože před zahájením studie nebyla provedena randomizace (znárodnění, tj. podle řady náhodných čísel se přiřadí pořadí aplikovaných vakcín tak, aby v každém centru bylo aplikováno 50 dávek vakcíny FluarixTM a 50 dávek očkovací látky Vaxigrip[®]), je velmi těžké porovnávat demografické ukazatele obou skupin, neboť se od sebe statisticky významně odlišovaly věkem i podílem mužů a žen. Je jisté, že především průměrný věk v porovnáv-

vaných skupinách musel významně ovlivnit výsledky imunogenity. Věk totiž hraje na rozdíl od pohlaví velmi výraznou roli při vytváření protilátkové odpovědi na štěpenou vakcínu proti chřipce.

Demografické údaje

V prvním centru v Českých Budějovicích byl aplikován Vaxigrip[®]. Průměrný věk dobrovolníků tohoto centra byl 25,8 let ($\pm 1,7$ roku, SD = 8,9). Protože vakcína byla aplikována především u vojáků základní služby, byla zde jasná převaha mužů, jak je patrné z grafu 1. V druhém centru v Hradci Králové byl aplikován FluarixTM. Průměrný věk dobrovolníků byl 40,5 let ($\pm 2,3$ roku, SD = 11,6). Poměr mužů a žen uvádí graf 1.



Graf 1 Poměr mužů a žen ve skupinách, kde byl aplikován buď Vaxigrip[®], nebo FluarixTM.

Postvakcinační reakce

Obě aplikované vakcíny byly dobrovolníky v obou centrech klinicky velmi dobře tolerovány. Žádná závažná nežádoucí reakce v souvislosti s aplikací vakcíny v průběhu celé studie nebyla

popisována. Nejčastějšími příznaky v místě aplikace byly bolestivost a zarudnutí. Častěji se vyskytovalo zarudnutí v místě aplikace vakcíny Vaxigrip® a tento rozdíl byl statisticky významný (tabulka 2).

Společně se vyskytovaly místní a celkové příznaky častěji u vakcíny Vaxigrip® a rozdíl byl opět statisticky významný oproti očkovací látce Fluarix™ (tabulka 3). Nejčastějším celkovým příznakem byla bolest svalů a bolest hlavy po aplikaci obou hodnocených vakcín.

Tabulka 3

Frekvence výskytu pouze místních nebo pouze celkových příznaků nebo jejich kombinace po aplikaci vakcín Fluarix™ a Vaxigrip®

PŘÍZNAKY/VAKCINA	FLUARIX™ N = 99 (%)	VAXIGRIP® N = 100 (%)
MÍSTNÍ	27,3	28,0
CELKOVÉ	5,1	5,0
MÍSTNÍ A CELKOVÉ	19,2	31,0
OSOBY S PŘÍZNAKY	51,6	64,0

Imunogenita

Vaxigrip® vysoko překračoval požadavky kladené na chřipkové vakcíny Evropským společenstvím (protekce, sérokonverze, konverzní faktor) u všech testovaných antigenů (homologních i heterologních), jak je patrné z tabulky 4.

Tabulka 4

Protilátková odpověď na testované antigeny po aplikaci vakcíny Vaxigrip®

ANTIGEN	Odběr	Počet (N)	PR (%)	SC (%)	GMT	CF
A/Texas/36/91 H ₁ N ₁	Den - 0	100	7,0	94,0	9,7	16,4
	Den - 21	100	92,0		158,7	
A/Praha/637/96 H ₁ N ₁	Den - 0	100	13,0	79,0	14,6	7,3
	Den - 21	100	85,0		106,2	
A/Wuhan/359/95 H ₃ N ₂	Den - 0	100	11,0	72,0	14,8	7,6
	Den - 21	100	85,0		112,2	
B/Beijing/184/93	Den - 0	100	13,0	94,0	9,7	26,4
	Den - 21	100	93,0		256,0	
B/Praha/650/96	Den - 0	100	9,0	97,0	7,0	35,8
	Den - 21	100	91,0		250,7	

☐ - homologní antigeny (výrobce deklarované)

Fluarix™ vysoko překračoval sérokonverzi a konverzní faktor u všech sledovaných antigenů. Hraniční protekce u výrobce deklarovaného antigenu H₃N₂ byla na hranici (Wuhan = 66,7 %). U „pražského“ heterologního a výrobcem nedeklarovaného antigenu H₁N₁ nedošlo opět k dostatečné protekci (Praha = 56,8 %) (tabulka 5).

Tabulka 5

Protilátková odpověď na testované antigeny po aplikaci vakcíny Fluarix™

ANTIGEN	Odběr	Počet (N)	PR (%)	SC (%)	GMT	CF
A/Texas/36/91 H ₁ N ₁	Den - 0	100	13,0	80,8	6,3	17,8
	Den - 21	99	81,8		112,1	
A/Praha/637/96 H ₁ N ₁	Den - 0	100	8,0	74,7	5,8	9,6
	Den - 21	99	56,8		55,6	
A/Wuhan/359/95 H ₃ N ₂	Den - 0	100	10,0	74,7	8,9	9,3
	Den - 21	99	66,7		82,9	
B/Beijing/184/93	Den - 0	100	13,0	88,9	5,7	17,8
	Den - 21	99	78,8		101,6	
B/Praha/650/96	Den - 0	100	14,0	92,9	6,3	20,6
	Den - 21	99	78,8		129,8	

☐ - homologní antigeny (výrobce deklarované)

Obě hodnocené vakcíny Vaxigrip® a Fluarix™ u očkovaných osob vysoko zvyšují postvakační titr protilátek (GMT) a z toho důvodu je konverzní faktor mnohonásobkem doporučení Evropského společenství.

Závěry klinické studie

Obě hodnocené inaktivované štěpené vakcíny Vaxigrip® a Fluarix™ jsou vysoce imunogenní jak proti deklarovaným, tak i dalším antigenům variantům chřipky.

Studie prokázala příznivý trend při přípravě chřipkových vakcín projevující se výrazným snížením celkových nežádoucích reakcí oproti předcházejícím letům.

Vakcíny i přes drobné rozdíly v imunogenitě a reaktogenitě jsou v globálním pohledu srovnatelné a u zdravých osob ve věku 18-60 let vyvolávají dostatečnou ochranu proti vzniku a rozvoji chřipkového onemocnění.

Výsledky naší otevřené klinické studie (bez provedené randomizace) opět potvrdily, že oba výrobci připravují vakcíny vysokého evropského standardu.

Souhrn

Chřipka je onemocnění, které vzniká jako akutní infekce horního respiračního traktu a které je každoročně příčinou vysoké nemocnosti a ekonomických ztrát ve všech pracovních sférách České republiky. Ačkoli existuje antivirová léčba chřipky, všeobecně se uznává, že prevence očkovaním je nejlepší metodou pro kontrolu vlivu viru chřipky na lidskou populaci. Chřipka je velkým problémem především v kolektivních zařízeních. Proto je také v Armádě

České republiky kladen důraz na vakcinaci vojenských kolektivů a kontrolu vlastností použitých očkovacích látek.

Cílem klinické studie bylo především zhodnocení reaktogenity a imunogenity dvou inaktivovaných štěpených vakcín proti chřipce FluarixTM a Vaxigrip[®] mezi zdravými dospělými dobrovolníky ve věku 18-60 let s důrazem na vojenské kolektivy.

Studie byla plánována jako otevřená klinická studie se 2 skupinami (každá v jednom centru) po 100 vakcinovaných. Nebyla však provedena randomizace, a tak každá skupina dostala jen předem určenou vakcínu.

Obě hodnocené inaktivované štěpené vakcíny Vaxigrip[®] a FluarixTM jsou vysoce imunogenní jak proti deklarovaným, tak i dalším antigenním variantám chřipky.

Studie prokázala příznivý trend při přípravě chřipkových vakcín projevující se výrazným snížením cel-

kových nežádoucích reakcí oproti předcházejícím letům.

Vakcíny i přes drobné rozdíly v imunogenitě a reaktogenitě jsou v globálním pohledu srovnatelné a u zdravých osob ve věku 18-60 let vyvolávají dostatečnou ochranu proti vzniku a rozvoji chřipkového onemocnění.

Poděkování

Autoři sdělení děkují Ministerstvu obrany ČR za financování projektu Flu-96. Dále děkují všem, kteří se podíleli na praktické realizaci klinické studie.

Klíčová slova: Chřipka; Vakcinace; Vaxigrip[®]; FluarixTM; Reaktogenita; Imunogenita; AČR.

Do redakce došlo 23. 12. 1997