

GRIPA – MIKROBIOLOGIJA, IMUNOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA ZA LIJEČNIKA KOJI RAZMIŠLJA O CIJEPLJENJU

INFLUENZA – MICROBIOLOGY, IMMUNOLOGY AND EPIDEMIOLOGY FOR THE PHYSICIAN CONTEMPLATING IMMUNIZATION

DARKO RICHTER

Deskriptori: Gripa – epidemiologija, imunologija, prevencija, virologija; Virus gripe A – genetika, klasifikacija, imunologija; Virus gripe B - klasifikacija, imunologija; Cjepiva protiv gripe – imunologija; Cijepljenje – metode; Protivirusni lijekovi – terapijska primjena; Virusni antigeni – genetika, imunologija; Antigenske varijacije; Virusna protutijela – imunologija

Sažetak. Ovaj pregledni članak o gripi (influenzi) sadržava mikrobiološke, imunološke i epidemiološke podatke posljednjih 10 godina kako bi liječnicima omogućio lakše snalaženje u argumentima za izbor vlastitog cijepljenja. Ukratko se prelaze osnove mikrobiologije virusa influence, njegove patogeneze i širenja. Raspravlja se o razlozima antigenske nepodudarnosti cjepnih i divljih sojeva, uključujući i one tehnološko-proizvodne prirode. Tablično se izlaže usporedba epidemioloških i vakcinalnih parametara sezonske gripe u posljednjih 10 godina. Udio A-podtipova i B-tipova (loza) virusa influence, antigenska podudarnost i prosječna zaštitnost cjepiva izdvojeni su iz podataka *Centers for Disease Control and Prevention*, SAD i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Pokazalo se da od 2010. g. raste udio drugog B-virusa u sezonskoj gripi. Sve se više preporučuju četverovalentna cjepiva koja uključuju 2 A-podtipa i 2 B-loze. Neizravni podatci koji su izronili tijekom pandemije H1N1 2009. g. pokazuju da imunost, prema specifičnom podtipu influence, može biti znatno dugotrajnija od jedne sezone. Širu, ali slabije specifičnu zaštitu može pružiti imunost prema heterosuptipskim antigenima prisutnim u unutrašnjosti viriona koja se stječe prirodnom infekcijom. U cjepiva tekuće sezone, a prema predviđanju Svjetske zdravstvene organizacije, uvrštena su kao najvjerojatnije dominantna ova 4 soja: A/Michigan, A/Singapore, B/Colorado i B/Phuket. Od ovih je A/Michigan varijanta pandemijskog virusa iz 2009. g. (*A/California/07/2009*), a A/Singapore i B/Colorado novi su sojevi kojih nije bilo u cjepivima prethodnih sezona. B/Phuket nalazio se u trovalentnom cjepivu u sezoni 2015. – 2016. g. i u četverovalentnom cjepivu u sezonama 2016. – 2017. i 2017. – 2018. Osobe koje se nisu cijepile 2014. – 2015. g. trebale bi ove sezone posegnuti za četverovalentnim cjepivom, dok bi onima koji su se cijepili trovalentnim cjepivom 2015. – 2016. g. ili četverovalentnim cjepivom 2016. – 2017. g. i/ili 2017. – 2018. g. trovalentno cjepivo u ovoj sezoni trebalo biti dovoljno.

Descriptors: Influenza, human – epidemiology, immunology, prevention and control, virology; Influenza A virus – classification, genetics, immunology; Influenza B virus – classification, immunology; Influenza vaccines – immunology; Vaccination – methods; Antiviral agents – therapeutic use; Antigens, viral – genetics, immunology; Antigenic variation; Antibodies, viral – immunology

Summary. This review of influenza microbiology, immunology and spread is garnished with epidemiological data of the past 10 seasons, in order to enable physicians an informed navigation through the arguments for their own vaccination. The reasons for antigenic mismatch, including the role of vaccine production technology are discussed. A tabulated comparison of circulating and vaccine type viruses over the past 10 seasons is layed out. The proportion of A subtypes and B types (lineages) in each season, antigenic match and average protectiveness of the influenza vaccine is extracted from the data available at The Centers of Disease Control and Prevention in the USA and the The Institute of Public Health of Croatia. A growing proportion of influenza cases are due to the second B virus. Tetravalent vaccines including 2 A subtypes and 2 B types are increasingly recommended. Indirect data from the 2009 H1N1 pandemic disclosed that immunity against a specific influenza A subtype can hold significantly longer than a single season. Broader but less specific long lasting immunity may be conferred by heterosubtypic antigens contained within the influenza virus acquired by natural infection. The current seasonal influenza is expected to be caused by 4 viruses: A/Michigan, A/Singapore, B/Colorado and B/Phuket (the latter is included only in the 4-valent vaccines). Of these, A/Michigan is a drifted 2009 pandemic virus (*A/California/07/2009*) and A/Singapore and B/Colorado are new strains. B/Phuket could be found in the trivalent 2015-16 vaccine, and in the tetravalent 2016-17 and 2017-18 vaccines. Individuals who did not get vaccinated since the 2014-15 season, should offer themselves a tetravalent vaccine, while those who received a trivalent vaccine for the season 2015-16 or a tetravalent one for the 2016-17 and 2017-18 seasons should be well off with a trivalent vaccine.

Liječ Vjesn 2018;140:321–327

¹Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prim. dr. sc. D. Richter, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. D. Richter, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: darko.richter@kbc-zagreb.hr

Primljeno 22. listopada 2018., prihvaćeno 4. siječnja 2019.

Čini mi se da bih ja mogao biti samo rezervni autor za ovakav naslov na pragu sezone gripe. No, shvaćam da je ova tema svake jeseni samo po defaultu aktualna i vjerojatno zato pomalo otrcana, a u posljednje vrijeme postala je sekundarna, ali samo dok nas ne posjeti neka nova ptičja gripa pa krene jagma za dozom cjepiva više ili tabletom ili udahom antivirotika više. K tome, ovaj je tekst upravljen staleškoj javnosti koja naglas prihvaća uobičajene tvrdnje o gripi i potrebi cijepljenja protiv gripe, ali se sama masovno ne cijepi – za ovu tvrdnju citiram samo svoj dojam.

Pobol i smrtnost od gripe

Procjenjuje se da svake godine sezonska gripa zahvati na stotine milijuna ljudi diljem svijeta, s 3 – 5 milijuna teških slučajeva i 300.000 – 500.000 smrti povezanih s gripom. Prošle je godine u Hrvatskoj registrirano blizu 65.000 oboljelih od gripe. Najvišu incidenciju imala su predškolska i školska djeca (dob 12 mj. – 14 godina) – oko 3000 slučajeva na 100.000 ukupnog stanovništva, s vrhom incidencije u dobi od 5 do 6 godina: 5000. Incidencija u ostalim skupinama (dojenčad, 15 – 19 g., 20 – 29 g., 30 – 64 g., ≥ 65 g.) bila je oko 1000.¹ Procjenjuje se da je bilo oko 500 umrlih od gripe ili posljedica gripe, golemim dijelom iz skupine osoba starijih od 65 godina. Ova slika odgovara poznatim epidemiološkim činjenicama: da se djeca prokužuju i oboljevaju znatno više od odraslih (40% prema 5%), da se manje hospitaliziraju i da se redovito radi o lakšim oblicima bolesti, sa znatno nižom smrtnosti (udio djece u letalitetu od influence je oko 4%, dok je udio djece 0 – 17 godina u stanovništvu oko 20%).^{2,3} Smrtnost u djece povezana je s dojenačkom dobi i/ili komorbiditetima: kroničnom plućnom bolesti (ponajprije astmom), kroničnom neuromuskularnom bolesti i srčanom greškom.⁴ U prethodnoj sezoni (2017. – 2018.) u SAD-u stopa hospitalizacije zbog dokazane influence bila je 106/100.000 stanovnika: najviša u dobnj skupini ≥ 65 g. (470/100.000), a najniža u djece od 5 do 17 godina (20/100.000); djeca od 0 do 4 godine imala su stopu od 73/100.000. Hospitalizacijama u odraslih u 90% slučajeva pridonio je komorbiditet (kardiovaskularne bolesti, pretilost, kronične plućne bolesti), a u djece u 60% (astma, neuromuskularne bolesti, pretilost). Među ženama generativne dobi (15 – 44 g.), 30% hospitaliziranih bile su trudnice. U SAD-u se kao indikator težine influence prati apsolutni broj umrle djece: rekord je bio za vrijeme pandemije 2009. – 2010. kada je umrlo 358-ero djece, a prosječno je zbog influence od 2004. do posljednje sezone 2017. – 2018. umiralo od 37-ero do 171 djeteta. Upravo je prošla sezona bila najteža, sa 171 umrlim djetetom u dobi od 1 mj. do 17 g. Od umrlih, a koji su mogli biti cijepjeni (dobna granica ≥ 6 mj.), 78% bilo je necijepljeno, a 22% cijepjeno.⁵

Influenču obilježava razmjerno niski faktor reprodukcije (R_0) od 1,5 do 1,8 koji govori koliko se osoba prosječno zarazi od jednog bolesnika. To znači da je redovito dovoljno da se prirodnim izlaganjem ili aktivnom imunizacijom prokuži 30% stanovništva kako bi se epidemija spontano ugasila. Budući da je prosječna zaštitnost cjepiva oko 50%, proizlazi da bi valjalo procijepiti oko 60% stanovništva kako bi se spriječilo epidemijsko širenje. U Hrvatskoj se, do pandemijske gripe 2009. g., svake sezone cijepilo blizu 700.000 osoba (oko 16% stanovništva), a

poslije toga, zbog raznih „upozorenja“ kojekakvih kvazi-stručnjaka, znatno manje: sada se naručuje oko 280.000 doza na godinu. U SAD-u obuhvat stalno raste: u prethodnim sezonama cijepilo se između 150.000.000 – 160.000.000 osoba (45 – 48% stanovništva). Među djecom procijepljenost je dosegla 59%, a među odraslima 43%.⁶ Amerika se bliži pragu procijepljenosti iznad kojega, doduše, gripa neće iščeznuti, ali se više neće epidemijski registrirati. U nas nije nikada bilo ambicije da se cijepjenje protiv gripe preporuča univerzalno, kao što je to slučaj u SAD-u, već se cijepjenje ograničavalo na rizične skupine (osobe starije od 65 godina, osobe svih životnih dobi s kroničnim bolestima pluća i srca (osim hipertenzije), s metaboličkim bolestima (uključujući dijabetes), s anemijom ili hemoglobinopatijom, s oslabljenim imunim sustavom (uključujući i HIV-pozitivne osobe), djeca starija od 6 mjeseci i adolescenti koji su pod dugotrajnom terapijom aspirinom zbog rizika od akutnog oštećenja jetre i mozga nakon infekcije virusom gripe (tzv. Reyeov sindrom), osobe koje su profesionalno ili privatno u kontaktu s osobama iz rizičnih skupina te im lako mogu prenijeti infekciju, roditelji i druge osobe u bliskom kontaktu s djecom mlađom od 6 mjeseci (cjepiva su samo za ≥ 6 mj.), zdravstveni djelatnici i štićenici domova za starije osobe te institucija za njegu kroničnih bolesnika). Te, već spomenute i glasovite sezone 2009. – 2010. ugašena je na duže vrijeme svaka nada da kao društvo jednog dana osjetimo učinak skupne imunosti cijepljenjem protiv gripe, a istodobno smo izgubili na spremnosti brze i složne reakcije pri pojavi moguće pandemije.

Značajke virusa gripe ili influence

Gripu ili influencu uzrokuje jedan ortomiksovirus koji u sebi sadržava 8 odsječaka spiralne jednolančane RNK, svaki vezan za nukleoprotein. Svaki odsječak RNK sadržava 1 ili 2 gena. Genom influence A ima oko 10.000 nukleotida raspodijeljenih u 11 gena koji kodiraju ove bjelancevine: hemaglutinin (HA), neuraminidazu (NA), nukleoprotein (NP), M1, M2, NS1, NS2, PA, PB1, PB1-F2 i PB2. Unutrašnjost viriona zaštićena je proteinom M1 koji određuje tip (*genus*): A ili B (postoji tip C koji uzrokuje samo blage akutne dišne bolesti i tip D koji je ograničen na stoku). Protein M1 obavijen je lipidnim slojem koji virion preuzima od stanice domaćina. Iz proteina M1 vire samo 2 antigena što probijaju lipidnu ovojnica: hemaglutinin (HA), koji određuje podtip virusa (*species*) i neuraminidaza (NA). Preko ovih molekula virus influence ostvaruje dvije najvažnije zadaće za svoj opstanak: ulaz u stanicu (HA) i izlazak iz nje (NA). HA jest lektin, tj. protein koji se veže za ugljikohidrate – u ovom slučaju za galaktozu. Na površini cilindričnih stanica gornjega dišnog sustava preteže galaktoza vezana 2,6-glikozidnim vezom za neuraminsku kiselinu membrane stanice (α 2-6sialozid), a u donjem dišnom traktu preteže α 2-3sialozid. HA dolazi u 18 različitih antigenskih podtipova koje označavamo kao H1-H18. Neki hemaglutininski podtipovi (npr., H1, H3) pretežito se vežu za α 2-6sialozid i time zaražavaju uglavnom stanice gornjega dišnog trakta. Tako uzrokuju „standardne“ i razmjerno blage kliničke slike influence: rinoreju, kašalj, grlobolju i vrućicu $> 37,8$ °C. Neki drugi, među kojima je i nedavni podtip H5 iz epidemije ptičje gripe (A/H5N1), vežu se pretežito za α 2-3sialozid i tako zaražavaju donji dišni trakt.⁷ Time se

objašnjavaju teški plućni oblici gripe s visokim mortalitetom (60%). Podtipovi HA koji se vežu za stanice gornjega dišnog trakta lakše se kapljičnim putem prenose na druge osobe, dok su osobe s teškim oblikom influence manje zarazne za okolinu. Poznata je uzrečica: *You either get a mild disease, or you get hospitalized in the intensive care unit*. NA jest enzim s pomoću kojega formirani virion izlazi iz napadnute stanice enzimskom disrupcijom njezine membrane. Postoje podtipovi N1-N11. NA je glavno zahvatno mjesto djelovanja suvremenih lijekova protiv influence.

HA je glavni antigen u cjepivu protiv gripe, a NA je glavna meta antivirusnih lijekova: oseltamivira (*per os*, Tamiflu®) i zanamavira (*per inhalationem*, Relenza®). Oba lijeka djeluju na viruse A i B. Za sada nema znatnije rezistencije na zanamavir, dok se rezistencija na oseltamivir, koja počiva na mutacijama gena za NA, kreće od 2 do 10%. Amantadini, koji djeluju samo na virus A, ispalili su iz rutinske upotrebe nakon što se posljednjih 10 godina pokazalo da je u pojedinim sezonama stopa rezistencije bila i 100%. Općenito, korist od antivirusnih lijekova protiv influence ograničena je, a neki sumnjaju postoji li uopće jer nemaju dojmivijih lječidbenih učinaka u inače zdravih osoba, a u onih s rizičnim faktorima (pretilost, dijabetes, kronične plućne bolesti, neuromuskularne bolesti) prednosti postoje, premda su, statistički mjereno, razmjerno skromne. Ipak, u osoba s teškom slikom ili poznatim rizičnim faktorima terapiju treba dati, po mogućnosti, u roku od 48 h nakon početka bolesti. Djeca mlađa od 0 do 59 mj. i osobito ona u dobi od 0 do 23 mj. spadaju u najviši rizik i trebala bi biti liječena antiviroticima bez obzira na komorbiditete.⁸ Antivirolici imaju mjesto u profilaksi influence – stopa uklanjanja klinički manifestne bolesti iznosi od 60 do 90% ako se uzmu u roku od 48 h nakon izlaganja zaraznoj osobi. Ne utječu na zaraznost inficirane osobe prema okolini.

Virus influence A označuje se prema antigenskim svojstvima HA i NA: npr., H1N1, H3N2, H5N1 itd. HA se neprekidno preobražava malim mutacijama, čija je učestalost otprilike jedanput u 10.000 nukleotida tijekom replikacije, koliko je velik virusni genom, i koje ne mijenjaju glavnu tipsku pripadnost, ali ipak, kada se mutacija dogodi u genu za HA, mijenjaju njegovu antigensku specifičnost. To je antigenski *drift*. Kada se miješanjem različitih tipova virusa influence u prirodnim rezervoarima koje čine divlje ptice, domaća perad i svinje, između različitih virusa u istom životinjskom domaćinu razmijene različiti HA i pojavi nova vrsta (*species*, podtip) virusa A, što može inficirati čovjeka, govorimo o antigenskom *shiftu*. To je situacija u kojoj može izbiti pandemija zbog posve promijenjenoga suptipskog sastava prema kojemu u pučanstvu nema imunostne memorije. Područja na Zemlji gdje se to najviše događa, zbog geohidroloških, klimatskih i kulturno-civilizacijskih izmiješanosti ljudske populacije sa životinjskim rezervoarima virusa influence A, jesu južna Kina i Indokina.

Virusi influence B pripadaju samo jednom podtipu (vrsti, *speciesu*) jer imaju samo jedan HA, čija je promjenljivost znatno manja u usporedbi s influencom A. Antigenski *shift* praktički nije moguć, jer je prirodni rezervoar ograničen na morževe i lasice koji nisu u znatnijem doticaju niti međusobno niti s ljudskom populacijom. Ipak, u jedinstvenoj vrsti influence B razlikuju se dvije glavne

antigenski različite loze (*lineage*) temeljene na različitostima HA: B/Yamagata i B/Victoria.

Notacija nazivlja sojeva influence sadržava ove sastavnice: tip (A ili B), mjesto gdje je soj izdvojen (npr., California, Michigan, Brisbane), broj soja, godina izolacije, podtipovi H i N: npr., ove sezone prvi podtip A-virusa u cjepivu bit će: *A/Michigan/45/2015 [H1N1]pdm09-like*. Ovaj dodatak „pdm-like“ ili samo „-like“ govori da je soj sličan pandemijskom (pdm-like), odnosno onoj oznaci na koju se rječica naslanja.

Imunost prema virusima gripe i cjepiva

Imunost prema virusima influence A i B stječe se prirodnim prebolijevanjem i/ili cijepljenjem. Prirodno prebolijevanje ostavlja dva sloja imunosti:

1. suptipsku imunost prema HA, koja nije od trajnije koristi jer je suptipski specifična samo za jedan podtip HA, što se antigenskim *driftom* tijekom jedne ili nekoliko sezona promijeni u novi, koji prethodna protutijela ne mogu neutralizirati; zbog toga je potrebno cijepljenje ponavljati s promijenjenim („driftanim“) antigenima svake nove sezone.

2. heterosuptipsku imunost prema ostalim antigenima iz virusa influence, koja je trajnija jer uključuje imunost prema većem broju antigena virusa influence, premda ta imunost, jer se odnosi na unutarnje epitope, nije onako učinkovita kao ona upravljena protiv HA. Ipak, smatra se da heterosuptipska imunost omogućuje da organizam nove („driftane“) viruse influence susreće s određenom imunosnom spremnosti i tako prigušuje težinu kliničke slike.⁹ Ako dođe do znatne antigenske promjene suptipa (*shift*), niti heterosuptipska imunost više nije dostatna i može zaprijetiti pandemija.

Prva cjepiva protiv gripe sadržavala su cijeli inaktivirani virion i bila vrlo reaktogena pa su ubrzo razvijena nova *fragmentirana* i *podjedinična* cjepiva. Fragmentirana su sadržavala komadiće virusa s HA (*split virus vaccine*), a podjedinična još manje čestice sa sačuvanim HA (*subunit vaccine*). Poznato je kako su se nakon cijepljenja inaktiviranom cjelovirionskom vakcinom ljudi žalili da su baš tada „dobili gripu“, a zapravo su imali žešću febrilnu i sistemsku reakciju na tragu citokinske reakcije koja je patogenetska osnova kliničke slike gripe.¹⁰ Nakon toga praktički godinama nisu dobili teži oblik influence, jer su cjelovirionskom vakcinom dobili i određeni stupanj heterosuptipske imunosti. Zbog toga „lošeg“ iskustva cijepljenje više nisu ponavljali, unatoč tomu što su podjedinična cjepiva, koja su u međuvremenu stigla, sistemski praktički areaktogena. Pojavom antigenskog *shifta*, kao što je bio slučaj 2009. g. (A/H1N1pdm9), heterosuptipska imunost, i od prijašnjih cjelovirionskih inaktiviranih vakcina i od prethodnih prirodnih prebolijevanja, nije bila dostatna. Opažanjem da stari ljudi rođeni oko 1920. g. nisu oboljevali od pandemijske H1N1 gripe 2009. g. došlo se do otkrića da su u davno sačuvanim uzorcima davatelja krvi (iz 1950-ih godina), a rođenih oko 1920., titrovi neutralizacijskih antihemaglutinskih protutijela visoki ($\geq 1 : 40$), što je upozorilo na antigensku sličnost sa „španjolkom“ iz 1918. – 1923. g. i dugo održanu imunost.¹¹

Stoga Svjetska zdravstvena organizacija svake sezone prikupljanjem uzoraka iz referentnih laboratorija sa sjeverne i južne polutke pokušava predvidjeti podtipove influence A i loze influence B koji će se naći u cirkulaciji u

Tablica 1. Sastav cjepiva protiv gripe od 2009. g. do danas, s podatcima (SAD) koliko se cjepni soj podudara s divljim i koliki je bio udio cjepnog soja u epidemijskoj influenci. Za sezonu 2017. – 2018. dostupni su neki podatci za Hrvatsku (istaknuto crveno)

Table 1. Composition of influenza vaccines since 2009., with data (USA) on antigenic match with the wild viruses and the contribution of various viral strains in the epidemic. For the 2017-18 season some data are available for Croatia (in red)

Sezona Season	A H1N1	A H3N2	B	B (drugi B-soj u četverovalentnom cjepivu) second B strain in the 4-valent vaccine	Zaštitnost (SAD) Effectiveness (USA) CDC: Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness, 2005-2018 https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm	Izvor Source
2009.	California/07/2009 [H1N1-pdm09]					
Antigenska podudarnost <i>Antigenic match</i>	99,8%				56%	
Udio soja u epidemiji <i>Proportion in the epidemic</i>						
2009. – 2010.	Brisbane/59/2007	Brisbane/10/2007	Brisbane/60/2008 (B/Victoria lineage)			
Antigenska podudarnost <i>Antigenic match</i>	100%	0% (svi sojevi pripadali su A/Perth/16/2009) <i>(all strains were A/Perth/16/2009)</i>	88%			
Udio soja u epidemiji <i>Proportion in the epidemic</i>	<0,1%	0,1%	<0,1%			
2010. – 2011.	A/California /7/2009-like	A/Perth/16/2009-like	B/Brisbane/60/2008-like (B/Victoria lineage)	B/Yamagata lineage		
Antigenska podudarnost <i>Antigenic match</i>	100%	97%	100%			
Udio soja u epidemiji <i>Proportion in the epidemic</i>	28%	46%	24%	2%	60%	Update: Influenza Activity -- United States, 2010--11 Season, and Composition of the 2011--12 Influenza Vaccine Weekly, June 3, 2011 / 60(21):705-712 https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6021a5.htm
2011. – 2012.	A/California /7/2009 pdm09-like	A/Perth/16/2009-like	Brisbane/60/2008 (B/Victoria lineage)	B/Yamagata lineage		
Antigenska podudarnost <i>Antigenic match</i>	95%	82%	100%			
Udio soja u epidemiji <i>Proportion in the epidemic</i>	22%	64%	6%	6%	47%	Update: Influenza Activity -- United States, 2011--12 Season and Composition of the 2012--13 Influenza Vaccine Weekly, June 8, 2012 / 61(22):414-420 https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6122a4.htm
2012. – 2013.	A/California /7/2009 pdm09-like	A/Victoria/361/2011	B/Wisconsin /1/2010-like (B/Yamagata lineage)	B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria lineage)		
Antigenska podudarnost <i>Antigenic match</i>	99%	100%	100%	100%		
Udio soja u epidemiji <i>Proportion in the epidemic</i>	3%	68%	19%	10%	49%	Influenza Activity -- United States, 2012--13 Season and Composition of the 2013--14 Influenza Vaccine Weekly, June 14, 2013 / 62(23):473-479 https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6223a5.htm
2013. – 2014.	A/California /7/2009 pdm09-like	A/Texas/50/2012 (H3N2)	B/Massachusetts /2/2012-like (B/Yamagata lineage)	B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria lineage)		
Antigenska podudarnost <i>Antigenic match</i>	100%	95%	100%	100%		
Udio soja u epidemiji <i>Proportion in the epidemic</i>	79%	8%	9%	4%	52%	Influenza Activity -- United States, 2013--14 Season and Composition of the 2014--15 Influenza Vaccines Weekly, June 6, 2014 / 63(22):483-490 https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6322a2.htm

Tablica 1. Nastavak
Table 1. Continued

Sezona Season	A H1N1	A H3N2	B	B (drugi B-soj u četverovalentnom cjepivu) second B strain in the 4-valent vaccine	Zaštitnost (SAD) Effectiveness (USA) CDC: Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness, 2005-2018 https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm	Izvor Source
2014. – 2015.	A/California /7/2009 pdm09-like	A/Texas/50/2012 (H3N2)-like	B/Massachusetts /2/2012-like (B/Yamagata lineage)	B/Brisbane /60/2008-like (B/Victoria lineage)		Influenza Activity — United States, 2014–15 Season and Composition of the 2015–16 Influenza Vaccine Weekly June 5, 2015 / 64(21):583-590 https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6421a5.htm
Antigenska podudarnost <i>Antigenic match</i> Udio soja u epidemiji <i>Proportion in the epidemic</i>	100% 3%	19% 60%	98% 27%	98% 10%	19%	
2015. – 2016.	A/California /7/2009 pdm09-like	A/Switzerland /9715293/2013-like	B/Phuket /3073/2013-like (B/Yamagata lineage)	B/Brisbane /60/2008-like (B/Victoria lineage)		
Antigenska podudarnost <i>Antigenic match</i> Udio soja u epidemiji <i>Proportion in the epidemic</i>	100% 57%	100% 14%	100% 20%	100% 9%	48%	Influenza Activity — United States, 2015–16 Season and Composition of the 2016–17 Influenza Vaccine Weekly / June 10, 2016 / 65(22):567-575 https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6522a3.htm
2016. – 2017.	A/California /7/2009 pdm09-like	A/Hong Kong /4801/2014-like	B/Brisbane /60/2008-like (B/Victoria lineage)	B/Phuket /3073/2013-like (B/Yamagata lineage)		
Antigenska podudarnost <i>Antigenic match</i> Udio soja u epidemiji <i>Proportion in the epidemic</i>	100% 15%	97% 55%	91% 16%	100% 14%	40%	Update: Influenza Activity — United States, October 2, 2016– February 4, 2017 Weekly / February 17, 2017 / 66(6):159–166 https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6606a2.htm
2017. – 2018.	A/Michigan /45/2015 pdm09-like	A/Hong Kong /4801/2014-like	B/Brisbane /60/2008-like (B/Victoria lineage)	B/Phuket /3073/2013-like (B/Yamagata lineage)		
Antigenska podudarnost <i>Antigenic match</i> Udio soja u epidemiji <i>Proportion in the epidemic</i>	100% (99,8%) 25%	93% 39%	20% 9%	100% 27%	36%	Update: Influenza Activity in the United States During the 2017–18 Season and Composition of the 2018–19 Influenza Vaccine Weekly / June 8, 2018 / 67(22):634–642 https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6722a4.htm?cid=mm6722a4_w
2017. – 2018. HRVATSKA	21%	19%	2%	58%	?	Tjedna izvješća o kretanjima influenze u Hrvatskoj Real time weekly report weeks 42 through 20 season 2017-2018. (Zbrajano ručno po tjednima) http://www.gripa.hr/content/szoz/tjedno_izvjesce.aspx
Udio soja u epidemiji <i>Proportion in the epidemic</i>						
2018. – 2019.	A/Michigan/45 /2015 pdm09-like	A/Singapore /INF16H-16-0019 /2016-like	B/Colorado /06/2017-like (B/Victoria lineage)	B/Phuket /3073/2013-like (B/Yamagata lineage)		
Antigenska podudarnost <i>Antigenic match</i> Udio soja u epidemiji <i>Proportion in the epidemic</i>	- 54%	- 38%	- 4%	- 4%	?	Influenza update - 323 03 September 2018 - Update number 323, based on data up to 19 August 2018 http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/

skladu s time dati preporuku za sastav cjepiva. Tu preporuku slijede svi proizvođači pa u generičkom smislu nema razlike među cjepivima. Isprva su se uključivala samo tri soja: dva podtipa A i jedna loza B, a od 2012. g. proizvodi se i primjenjuje i četverovalentno cjepivo koje uključuje 2 loze B – tj. oba B-virusa koja su u cirkulaciji u posljednje vrijeme, jer se pokazalo da predviđanje koji će od ta dva tipa prevladati u pojedinoj sezoni nije ništa bolje od bacanja novčića.^{12,13}

Cjepiva mogu biti mrtva (fragmentirana ili podjedinjena, adjuvantirana ili neadjuvantirana) i živa atenuirana. Mrtva cjepiva daju se im. od navršenih 6 mj. dalje, a živa samo zdravim osobama od 2 do 49 godina (intranazalno). I dalje se proizvode trovalentna cjepiva koja su jeftinija. Uspješnost cjepiva ovisi o tome kako se slažu antigenske karakteristike sojeva u cjepivu i divljih sojeva. To je samo po sebi razumljivo. Međutim, antigenski *drift* ne prestaje onim časom kada su stručnjaci u Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji imenovali kandidatske sojeve za cjepivo. Divlji se soj katkad antigenski udalji od cjepnoga, a katkad je odabir soja potpuno promašen (što se osobito često događalo s lozama influence B). Osim toga, događa se da tijekom propagacije virusa na kokošjim jajima divlji soj izgubi određena molekularna svojstva čime mu se promijeni antigeničnost. To je, npr., bio slučaj u sezoni 2016. – 2017. kada je cjepni virus A/H3N2 tijekom propagacije na jajima izgubio jedno glikozilacijsko mjesto na HA, što je prilično osakatilo antigensku specifičnost prema podtipu influence u optjecaju te je konačna zaštitnost prema A/H3N2 te sezone bila svega 10%.¹⁴ Općenito se može reći da su parametri neučinkovitosti cjepiva ponajprije antigenski *drift* i modifikacije tijekom pasaže na kokošjim jajima u slučaju A/H3N2, koji je promjenljiviji od A/H1N1, pa u pojedinim sezonama stupanj antigenske nepodudarnosti može iznositi i 97%, te nesigurnost koja će od dvije B-loze prevladati u epidemiji.¹⁵ Nadalje, boljima su se pokazala adjuvantirana od neadjuvantiranih cjepiva ili od viših doza cjepiva. Adjuvantirana su cjepiva registrirana za osobe starije od 65 godina. Za sada se golemi dio cjepiva, i mrtvih i živih, proizvodi na kokošjim jajima, a tek manji dio na kulturi stanica presađivanjem soja s jajeta ili rekombinantnom tehnologijom na sustavu bakulovirusa. Rekombinantno cjepivo jedino nema tehnološko-proizvodne veze s kokošjim jajima, no skupo je i registrirano tek od navršenih 18 godina dalje.

Živo atenuirano (intranazalno) cjepivo protiv gripe indicirano je samo zdravim osobama od 2 do 49 godina. Ni trudnice ne smiju primiti atenuirano cjepivo protiv gripe, kao ni bilo koje drugo živo cjepivo. S obzirom na to da imitira prirodni put i tijek infekcije, ovo cjepivo može izazvati i heterosuptipsku imunost.¹⁶ Osobe alergične na jaje mogu primiti bilo koje registrirano cjepivo i ostati, kao i kod svakoga drugog cijepljenja, 30 minuta u opservaciji, a samo oni koji dobivaju neposredne i burne reakcije na jaje moraju se cijepiti u medicinskoj jedinici osposobljenoj za intervenciju pri akutnoj alergijskoj reakciji. Osoba koja je bilo kada imala Guillain-Barréov sindrom ne smije primiti nikakvo cjepivo protiv gripe.

Kretanje epidemija gripe i cjepne podudarnosti od 2009. g. do sada

Pogledom na tablicu može se zamijetiti da je sastav cjepiva, nakon pandemijske influence 2009. – 2010. g. uglav-

nom odgovarao virusima u cirkulaciji. Već je bilo govora o tome da manje antigenske razlike, koje se neprekidno događaju kao fenomen *drifta*, te promjene cjepnih sojeva u odnosu prema izabranom divljem soju, što nastaju tijekom propagacije na kokošjim jajima, uvjetuju smanjenu zaštitnost cjepiva, koja se u prosjeku kreće od 40 do 60%. Treba biti svjestan činjenice da u različitim regijama svijeta pojedini virusi u cirkulaciji zauzimaju nejednake udjele u epidemijom širenju u istoj sezoni. Zato ovi podatci, koji dolaze iz SAD-a, ne moraju odgovarati stanju u nas. Usporedimo li sezonu 2017. – 2018. u SAD-u i u nas (zbrajani tjedni podatci s http://gripa.hr/content/szo/tjedno_izvjesce.aspx), vidimo da su u epidemiji sudjelovali golemom većinom dobro predviđeni sojevi uključeni u cjepivo, ali s vrlo različitim udjelima kod nas u usporedbi sa SAD-om: dok je kod nas prevladavao soj *B/Phuket/3073/2013-like (B/Yamagata lineage)* (58%), u SAD-u je to bio *A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like* (39%). Soj *B/Phuket/3073/2013-like (B/Yamagata lineage)* bio je uključen u četverovalentno, ali ne i trovalentno cjepivo. Kod nas se za sada nabavlja samo trovalentno cjepivo pa nije teško zaključiti da je ono moralo biti pretežitim promašajem u prošloj sezoni. Također, sezona može započeti dominacijom jednog soja, a završiti porastom drugoga. Stoga, pri odluci treba li se cijepiti ili ne, korisno je poznavati lokalnu dinamiku influence po sojevima. Preporučujem pratiti portal „Gripa.hr“ (http://gripa.hr/content/szo/tjedno_izvjesce.aspx) koji donosi detaljne podatke o tjeđnom kretanju influence. Trenutačno (kraj listopada 2018.) nema izvješća da je aktivna u Hrvatskoj.

Dobro je imati na umu da se sojevi H1N1 mijenjaju nešto sporije od H3N2, slično još sporijim promjenama HA virusa B, pa se može očekivati da će cjepna zaštita trajati i duže od jedne sezone ako se, dakako, ne promijeni cijeli podtip. U situaciji pri kojoj se ne teži univerzalnom cijepljenju i skupna imunost nije realni cilj, očito jest da nije nužno uporno se cijepiti svake godine. Koje sezone uzeti cjepivo, a koje ne, to je kombinatorika kojom se ne bavim za potrebe široke publike, već je ovdje izlažem, kao *case-study*, iskušanu na sebi i svojoj obitelji: uzeli smo pandemijsko i sezonsko cjepivo 2009. te zatim sezonska cjepiva 2010., 2012., 2015. i 2016. g. i nitko od tada nije dobio gripu, premda smo žena, troje djece i ja stalno snažno izloženi (hitna pedijatrijska ambulanta, psihogerijatrijski odjel, škole). Prošle je sezone u nas prevladavao *B/Phuket/3073/2013-like*, a njime smo bili cijepljeni trovalentnim cjepivom 2015. g.; protiv *A/Hong Kong/4801/2014[H3N2]-like* i protiv *B/Brisbane/60/2008-like* imali smo zaštitu trovalentnim cjepivom iz 2016. g. Ove sezone 2018. – 2019. predviđa se cirkulacija triju novih sojeva, obuhvaćenih u trovalentnom cjepivu (oba podtipa A, prva B-loza), a četvrti (*B/Phuket/3073/2013-like*) primili smo još u trovalentnom cjepivu 2015. g. i možda se *boosterali* tijekom prošle sezone kada je to u Hrvatskoj bio dominantni soj. Dakle, ove ćemo se sezone svakako cijepiti. Bit će nam dostatno trovalentno cjepivo. Onima koji se do sada nisu cijepili preporučio bih da to učine sada, po mogućnosti *četverovalentnim cjepivom*, a dalje prema razvoju stanja, i s obzirom na divlje sojeve i na raspoloživa cjepiva. Nije istina da se cijepiti može samo na početku sezone. Cijepi se cijelo vrijeme dok traje epidemija, s time da zaštitu možemo očekivati najprije 2 tjedna od cijepljenja.

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo – Služba za epidemiologiju. Gripa u Hrvatskoj u sezoni 2017./2018. Objavljeno: 6. 7. 2018. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/gripa-u-hrvatskoj-u-sezoni-2017-2018-6-7-2018/>. Pristupljeno: 20. 10. 2018.
2. Wu JT, Ma ES, Lee CK *i sur*. The infection attack rate and severity of 2009 pandemic H1N1 influenza in Hong Kong. *Clin Infect Dis* 2010;51:1184–91.
3. Cox CM, Blanton L, Dhara R, Brammer L, Finelli L. 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) deaths among children – United States, 2009–2010. *Clin Infect Dis* 2011;52(Suppl 1):S69–S74.
4. Richter D, Anca I, André F *i sur*. Immunisation of high-risk paediatric populations: Central European Vaccination Awareness Group (CEVAG) recommendations. *Expert Rev Vaccin* 2014;13:801–15.
5. Garten R, Blanton L, Elal AI *i sur*. Update: Influenza Activity in the United States During the 2017–18 Season and Composition of the 2018–19 Influenza Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:634–42. Dostupno na: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6722a4.htm?s_cid=mm6722a4_w. Pristupljeno: 20. 10. 2018.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza (flu). National Early-Season Flu Vaccination Coverage, United States, November 2017. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/flu/fluview/nifs-estimates-nov2017.htm>. Pristupljeno: 20. 10. 2018.
7. de Vries RP, Zhu X, McBride R *i sur*. Hemagglutinin Receptor Specificity and Structural Analyses of Respiratory Droplet-Transmissible H5N1 Viruses. *J Virol* 2014;88:768–73.
8. American Academy of Pediatrics. Committee On Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2018–2019. *Pediatrics* 2018;142:1–26.
9. Bodewes R, Kreijtz JH, Rimmelzwaan GF. Yearly influenza vaccinations: a double-edged sword? *Lancet Infect Dis* 2009;9:784–8.
10. Liu Q, Zhou YH, Yang ZQ. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cell Mol Immunol* 2016;13:3–10.
11. Hancock K, Veguilla V, Lu X *i sur*. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009; 361:1945–52.
12. Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:81–8.
13. Ray R, Dos Santos G, Buck PO *i sur*. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:1640–52.
14. Paules CI, Sullivan SG, Subbarao K, Fauci AS. Chasing Seasonal Influenza – The Need for a Universal Influenza Vaccine. *N Engl J Med* 2018;378:7–9.
15. Claeys C, Zaman K, Dbaibo G *i sur*. Prevention of vaccine-matched and mismatched influenza in children aged 6–35 months: a multinational randomised trial across five influenza seasons. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:338–49.
16. Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P. Influenza Virus: Immunity and Vaccination Strategies. Comparison of the Immune Response to Inactivated and Live, Attenuated Influenza Vaccines. *Scand J Immunol* 2004;59:1–15.

