

Епидемиологични, фармакоикономически и клинични проучвания на противогрипна ваксинация сред възрастното население

Мария Камушева¹, Мария Димитрова¹, Светла Георгиева², проф. Генка Петрова¹

¹Фармацевтичен факултет, Медицински университет, София

²Университетска болница „Александровска“, София

Резюме

Целта на настоящото проучване е анализ на публикуваните в научната литература проучвания относно епидемиологията и икономическата тежест на грипната инфекция, ефективността и безопасността на противогрипна ваксина, представляваща фрагментиран инактивиран вирион. Проведено е систематично търсене в базата данни Google Scholar, Pub Med, Scopus по ключови думи епидемиология, ефективност, безопасност, разходи, противовирусна ваксина, фрагментиран инактивиран вирион. Броят на публикациите, включени в настоящия обзор, е 25. Грипната инфекция е причина за настъпване на усложнения предимно при възрастната популация над 65 години, които са с диагностицирано съпътстващо заболяване. Ваксината, представляваща инактивиран фрагментиран вирион, е с доказана отлична поносимост по отношение на имуногенността и реактогенността си, като има и значителна ефективност по отношение на редуциране на заболяемостта от грип и честотата на хоспитализациите. Литературните данни показват, че прилагането на ваксината намалява директните медицински и индиректните разходи и че ваксинационната програма е стойностно ефективна.

Ключови думи: епидемиология, ефективност, безопасност, разходи, противовирусна ваксина, фрагментиран инактивиран вирион

Въведение

Грипният вирус се характеризира с непрекъсната изменчивост на антигенната си структура, въздушно-капков път на предаване, кратък инкубационен период и висока възприемчивост, като причинява сезонни епидемии, които са сериозен здравен, икономически и социален проблем¹.

Напредналата възраст (особено над 65 години) и наличието на хронични заболявания (диабет, сърдечно-съдови, белодробни, бъбречни заболявания, имунокомпрометирани пациенти) предопределят настъпването на усложнения¹.

Целта на настоящото проучване е да представи тежестта на грипната инфекция предимно върху

Epidemiologic, Pharmacoeconomic And Clinical Studies Of The Influence Vaccination Among Elderly

Maria Kamusheva¹, Maria Dimitrova¹, Svetla Georgieva², Guenka Petrova¹

¹Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia

²University Hospital "Alexandrovska", Medical University of Sofia

Abstract

The goal of the current study is to analyze the published in scientific literature studies for epidemiology and economic burden of influenza vaccine, its effectiveness and safety of influenza vaccine split virion, inactivated. It was performed a systematic literature database search in Google scholar, Pub Med, Scopus with key words epidemiology, effectiveness, safe, costs, influenza vaccine split virion, inactivated. The number of selected articles is 25. Influenza virus causes complications especially in patients over 65 years of age with concomitant diseases. Influenza vaccine split virion, inactivated is with excellent tolerance in terms of immunogenicity and reactogenicity and it is effective in terms of reduction of influenza incidence and the rate of hospitalization. The literature data indicate that vaccination with influenza vaccine split virion, inactivated reduce direct and indirect costs and that the vaccination program is cost – effectiveness.

Key words: epidemiology, effectiveness, safety, cost, influence vaccine, split virion

възрастното население и да обобщи публикуваните в научната литература клинични и фармакоикономически проучвания относно приложението на противогрипна ваксина, съдържаща фрагментиран инактивиран вирион.

Материали и методи

Проведено е систематично търсене в базата данни Google Scholar, Pub Med, Scopus по ключови думи епидемиология, ефективност, безопасност, разходи, фрагментиран инактивиран вирион. Подбрани са тези публикации, които се фокусират върху последиците на грипната инфекция, ефективността, безопасността на противогрипната ваксина върху

Възрастни над 65 години, както и върху икономическото влияние в резултат на прилагане на противогрипна ваксина сред същата популация. Броят на публикациите, включени в настоящия обзор, е 25.

Резултати

Общи епидемиологични данни

Неусложненият грип се характеризира с внезапно начало, повишена температура, отпадналост и главоболие, болки в мускулите, суха кашлица и хрема. Напредналата възраст (особено над 65 години) и наличието на хронични заболявания (диабет, сърдечно-съдови, белодробни, бъбречни заболявания, имунокомпрометирани пациенти) предопределят настъпването на усложнения¹.

Грипът е със значителна тежест върху общественото здраве, като може да доведе до тежко заболяване и смърт. Всяка година средно между 5 и 15% от популацията бива засегната от него². Според данни на СЗО сезонната грипна епидемия има важни последици върху общественото здраве³.

В последни проучвания честотата на грипозните състояния сред населението на възраст над 65 години за периода 2010/2011 г. е изчислена на 4.4% в Полша, 4.9% в Унгария, 2.1% в Чехия, 0.3% в Румъния и 0.9% в Украйна⁴.

Грипът засяга всички възрастови групи, като съотношенията варират всяка година в зависимост от доминиращите вируси и нивото на имунитет на населението. Модел изчислява, че до 223.4 милиона души са в рисковата група сред 25 европейски страни, което съставлява 49.1% от общата популация⁵.

Грипът е честа причина за хоспитализации и смърт във всички рискови групи. Съгласно доклад на Центъра по превенция и контрол на заболяванията (CDC) грипът и пневмонията са 8-а водеща причина за смърт⁶. Сред населението на Европа 40 000 до 220 000 смъртни случая на година и над 3 милиона от хоспитализациите всяка година в 25 европейски страни са следствие от грипа^{5,7}. По данни на СЗО грипната инфекция причинява всяка година 3–5 милиона случая на тежки заболявания и 250 000–500 000 смъртни случая². Заболяемостта и смъртността са определени на 670 хоспитализации на милион население и на 120 смъртни случая на милион население, като при пациенти с белодробни или сърдечно-съдови заболявания смъртните случаи от грип са 50 до 100 пъти повече⁸.

В България се регистрират средно около 1 400 000 до 1 600 000 заболявания от грип и остри респираторни инфекции¹.

Имунопрофилактиката с грипни ваксини е сигурна и високоефективна мярка за защита от грип и за усложненията, свързани с него. В България имунизацията срещу грип е препоръчителна за всички лица, навършили 65 години, за хронично болните и имунокомпрометирани пациенти, за групите с повишен професионален риск от заразяване⁹.

Основни клинични данни за ефективността и безопасността на противогрипна ваксина, представляваща фрагментиран инактивиран вирус

За оценка на ефективността на противогрипна ваксина, представляваща фрагментиран вирус (ПГВ), за периода 1996–1997 г. са подбрани 1356 души, които не са прекарвали грип и са разделени в две групи: група, подложена на ваксинация, и контролна. Първата група се състои от 80 деца между 3–6 години, 363 души между 18–59 години и 235 – над 60 години. Контролната група е представена от 88 деца (3–6 години), 372 възрастни (18–59 години) и 218 – над 60 години. Те са проследявани от 21-я ден до 6-я месец след прилагането на ПГВ. Всеки докладва за повишена температура над 38.5 градуса, главоболие, мигалгия, арталгия, кашлица, фарингогения или назална обструкция. Честотата на поява на грип и общите симптоми на настинка са редуцирани с 84.8% при деца, 74% при възрастни и 68.6% при лица над 60 години. В сравнение с контролната група, нивата на настъпване на грипозни симптоми са редуцирани със 71.1% в групата, подложена на ваксинация. Честотата на поява на симптоми на горните дихателни пътища в първата група е 47.5% по-ниска от контролната група¹⁰.

Цел на метаанализ е да се установи ефективността на инактивирана противогрипна ваксина при лица над 65 години. Противогрипната ваксина е ефективна по отношение на редуциране на заболяемостта от грип с 35% (95%, интервал на доверителност 19–47%), хоспитализациите от пневмония и грип с 33% (интервал на доверителност 27–38%), смъртността след хоспитализация за пневмония и грип с 47% (интервал на доверителност 25–62%) и общата смъртност с 50% (интервал на доверителност 45–56%)¹¹.

Рандомизирано проучване сред възрастно население е проведено с цел сравнение на реактогенността (2150 души) и имуногенността (1186 души) на ваксина срещу грип (фрагментиран инактивиран вирус) с тези на MF59-адювантна ваксина. Честотата на локалните реакции и наличието на болка в мястото на инжектиране ($p=0.005$), настъпваща от 30-а минута до 3-тия ден след ваксинацията, са значително по-редки в групата, ваксинация с фрагментирания инактивиран вирус. Температура над 37.5 градуса по Целзий е докладвана при по-малко от 1% от всички ваксинации. С ваксинацията се осигурява серопротекция и сероконверсия срещу H3N3-щам. Ваксинацията, която представлява фрагментиран инактивиран вирус, е по-малко имуногенна от двете ваксини за всичките три вирусни щамове¹².

Данни за безопасността на ваксинацията срещу грип (фрагментиран инактивиран вирус) са събрани и анализирани от 28 клинични проучвания (общо 4599 участници на възраст от 6 месеца до 99 години) с цел изчисляване на профила на реактогенност. Най-чести-

те реакции са болка в мястото на инжектиране и еритема. Доказана е отличната поносимост на ваксината сред всички възрастови групи, което подкрепя необходимостта от продължаващата употреба на ваксината в клиничната практика в цял свят¹³.

Фармакоикономически проучвания на противогрипната ваксина, представляваща фрагментиран инактивиран вирус

В допълнение на значителната клинична тежест, грипът има и сериозни икономически последиствия, свързани с директни разходи (консултации, хоспитализации, клинични усложнения) и отсъствия от работа.

Последни изчисления във Франция, Германия и САЩ показват, че общите разходи за грип са между 1 и 6 милиона щатски долара на 100 000 жители¹⁴. На базата на тези данни за население от около 455 милиона (каквото е броят на жителите в 25 европейски страни) разходите са между 4.55 и 27.3 милиарда долара на година⁵.

Директните разходи за грип в 25 европейски страни възлизат на 267.2 милиона евро за първична грижа при лекарска визита и 11.5 милиарда евро за хоспитализация. Средните директни годишни разходи от грип са изчислени на 0.96 милиарда долара през 1995/1996 г. в Германия и между 142 и 410 милиона евро (48.8 до 62.6% от общите разходи за грип) във Франция⁵.

Последно проучване посочва, че общите директни разходи за грип при пациенти над 65 години са 5.6 милиона евро в Полша и 1.2 милиона евро в Унгария⁴.

В САЩ годишните общи разходи за грип са приблизително 10–17 милиона евро, като проучване изчислява, че директните разходи, свързани с грип, се увеличават с 10 милиарда долара всяка година, от които 40% – за лечение на пациенти над 65 години, и 27% – за тези между 50 и 64 години^{15, 16}.

Директните разходи за грип са най-високи в популациите с висок риск от усложнения поради честите хоспитализации и свързаното лечение. С увеличаване на тези рискови популации се очаква и растеж на разходите в бъдеще.

Индиректните разходи са свързани със загуба на продуктивността и отсъствие от работа, като съставляват най-важната част от икономическата тежест на грипа за обществото. Изчисления в САЩ, Франция и Германия показват, че индиректните разходи могат да са 5–10 пъти по-високи от директните разходи за грип¹⁷.

Проучване в САЩ докладва, че индиректните разходи за грип са 76.7 милиарда долара – 88% от общата икономическа тежест на заболяването. Загубените доходи поради загубената производителност от заболяване и загуба на живот поради грип се определят на 16.3 милиарда долара¹⁶.

След боледуване от грип при завръщане на работа продуктивността на работниците е 46% от тяхната максимална средна ефективност¹⁸. В Европа грипът е причина за близо 10% от отсъствията от работа поради заболяване¹⁹.

Увеличаване на ваксинацията от 5 до 20% сред деца между 6 месеца и 18 години би довело до намаляване на броя случаи с 49% и спестявания на средства в размер на 443 долара за допълнително ваксинирано дете. Ваксинирането срещу грип спестява разходи и е стойностно ефективно и сред възрастното население.

Проучване на Ryan et al. за прилагането на 100% покриваща програма за ваксинация за всички рискови групи във Франция, Италия, Испания и UK ще е съпроводено със средства от 1.52 милиарда евро, но и със спестявания – избегнати случаи на грип, смърт, хоспитализации и лекарски визити. Изчисленията са в размер на 39.45 милиона за редуцирана първична здравна грижа и 1.59 милиарда евро за намалени хоспитализации⁵.

В Полша ваксинирането срещу грип е препоръчително за лица над 55 години. Заплащането на ваксинацията от обществените фондове, особено за възрастни, ще позволи да се избегнат 23 900 случая, 1777 хоспитализации и 548 преждевременни смъртни случая всяка година. Разходите за ваксинация възлизат на 18.3 милиона евро (към 2009 г.), а спестяванията – близо 960 000 евро/година. От гледна точка на обществото финансирането на имунизация за грип за възрастни би било стойностно ефективно (ICER – 6200 евро/QALY)²⁰.

Изследване определя ефективността на ваксинацията срещу грип с тривалентна ваксина (фрагментиран инактивиран вирус) Vaxigrip при здрави възрастни в работна възраст в Русия и икономическите ползи за същата програма от гледна точка на работодателя. Изчисленията на ефективността и анализът на разходите оценяват въздействието на програма за ваксинация върху продуктивността и разходите на работодателя. Общо 1331 са участниците в проучването, от които 701 са ваксинирани и 630 не са ваксинирани. Ефективността на ваксината е 70.4% по отношение на грипозодобни състояния и 80.8% – за болнични дни. Изчислено е, че работниците, работещи с грипозодобни симптоми, имат намалено ниво на продуктивност (30–70% от нормалното), а спестените разходи за ваксиниран работник възлизат на 3.13 до 5.43 евро. Проучването показва, че програмата за ваксинация значително намалява епизодите на грипозодобни симптоми и отсъствието от работа и може да осигури позитивно възвръщане на инвестиции за работодателя²¹.

Цел на проучване е да изчисли стойностната ефективност и нетните медицински разходи за програма за ежегодна ваксинация против грип за възрастни пациенти. Включените пациенти са на възраст над 65 години, които най-малко един месец през 80-те години на XX в. са били включени в организация-

та за здравно обслужване (НМО). 32% от високорисковите възрастни и 22% от нискорисковите са били ваксинирани. Общата ефективност на ваксинацията за предотвратяване на пневмония и хоспитализации, вследствие на грип е била 30% (CI 17–42%) за високорисковата и 40% за нискорисковата група (CI 1–64%). Нетните спестявания за НМО от ваксинация са 6.11 долара и 1.10 долара за високорисковите възрастни и за всички възрастни съответно. Нетните спестявания за ваксинация на нискорисковите възрастни са 4.82 долара. Спестяванията от медицинските разходи заради предотвратяване на пневмонията и грипа чрез ваксиниране на високорискови групи възрастни лица дават убедителна обосновка за продължаване на спазване на препоръките за ежегодна противогрипна ваксинация. Недиректните ползи като предотвратяване на страданието, неработоспособността и намалени доходи от заплати вероятно ще компенсират ниските нетни разходи за ваксиниране на възрастни²².

Популационно базирано случай-контрола проучване цели да изследва ефекта на противогрипна ваксинация (и ежегодна реваксинация) върху риска от инсулт. Обхванати са пациенти на възраст над 65 години, които са получили диагноза инсулт по време на грипните сезони от 2006 до 2009 г. Ваксинираните пациенти в настоящия сезон са свързани с редуциран риск от исхемични атаки (коригирани съотношения на шансовете OR = 0.76, 95% интервал на доверителност = 0.6–0.97). В сравнение с индивиди, които никога не са били ваксинирани срещу грип през последните 5 години, OR = 0.92 (95% CI = 0.68–1.23) за групата с 3 или 4 ваксинации и е 0.56 (95% CI = 0.38–0.83) за групата с 5 ваксинации. Наблюдава се тенденция за намаляване на риска от инсулт с увеличаване на броя направени ваксинации. Това проучване прилага доказателства, че ваксинацията срещу грип може да намали риска от хоспитализация поради инсулт и ежегодната реваксинация осигурява по-голяма защита²³.

Кохортно проучване обхваща възрастни пациенти (над 55 години) с диагноза хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) за периода януари 2000 и декември 2007 г. Те са разделени в четири групи в зависимост от ваксинационния им статус (неваксинирани, общ брой на ваксинациите 1, 2–3 и над 4). Коефициентът на риска (HR) и 95% доверителен интервал за връзката между ваксинацията и необходимостта от хоспитализация поради остър коронарен синдром при възрастни пациенти с ХОББ са изчислени на база регресионен анализ. Ваксинираните възрастни пациенти с ХОББ са с по-нисък риск от хоспитализации (HR=0.46, 95% CI (0.39–0.55), p<0.001). Прилагането на 2–3 и на над 4 ваксинации през периода е свързано с намаляване на хоспитализациите поради остър коронарен синдром и стойността на HR е 0.48 (0.38–0.62) и 0.20 (0.14–0.28) съответно. Изводът на авторите е, че е налице по-нисък риск от хоспитализация при ежегодно ваксинирани срещу грип възрастни пациенти с ХОББ²⁴.

Проучване включва повече от 25 000 души над 65 години. Нивото на имунизация варира между 45 и 58%. Ваксинацията е съпроводена с редукция на нивото на хоспитализации заради пневмония и грип (от 48 до 57%, p<0.005), за всички остри и хронични респираторни състояния (от 27 до 39%, p< или = 0.01) и 37% редукция в нивата на хоспитализации за сърдечна недостатъчност. Разходите за хоспитализация за всички заболявания са по-ниски във ваксинираната група (47–66%, p<0.005) и за остри и хронични респираторни заболявания и сърдечна недостатъчност (37–43%, p< или = 0.05). Директните спестявания на година за ваксиниран човек са 117 долара и кумулативните спестявания – близо 5 милиона долара. Ваксинацията е свързана с редукция от 39 до 54% в смъртността. Изводът на изследователите е, че прилагането на ваксинация за възрастни пациенти над 65 години е съпроводено с редукция в нивата на хоспитализации и смъртност от грип и неговите усложнения в сравнение с неваксинирани възрастни²⁵.

Заклучение

Противогрипната ваксина, представляваща инактивиран фрагментиран вирион, е с доказана отлична поносимост по отношение на имуногенността и реактогенността си, като има и значителна ефективност по отношение на редуциране на заболяемостта от грип и честотата на хоспитализации.

Литературните данни показват, че прилагането на ваксината намалява директните медицински и индиректните разходи и че ваксинационната програма е стойностно ефективна.

Ваксинацията сред високорисковите пациенти над 65 години с ваксината, представляваща инактивиран фрагментиран вирион, би имала положително въздействие за избягване настъпването на грипна инфекция и на евентуалните усложнения, което е от значение не само за заплащащата институция по отношение на избегнатите разходи, но и за самите ваксинирани.

Литература

1. Nichol K., et al. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 1994 Sep 22;331(12):778-84.
2. Национален план на Република България за готовност за грипна пандемия, 2006.
3. World Health Organisation, WHO Influenza Factsheet 211: Prevention and control of influenza pandemics and annual epidemics April 2009, 2012.
4. WHO. Influenza: Fact sheet No. 211., 2003;March.
5. Kalo Z and Kovacs G. Medical and economic burden of influenza in the elderly in Central and Eastern European countries. Syreon final report 2013 February.
6. Ryan J, Zoellner Y, Gradl B, Palache B, Medema J. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. *Vaccine.* 17 Nov 2006;24(47-48):6812-6822.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.