



Vaccinările antigripale în România & Vaccinuri gripale în uz curent & Vaccinuri gripale în dezvoltare

Dr. Viorel ALEXANDRESCU¹, Biol. Mihaela LAZĂR¹, Farm. Irina RACU¹,
Farm. Mihaela NISTOR², Farm. Rez. Dana ALEXANDRESCU

¹Institutul Național de Cercetare Dezvoltare Medico Militară „Cantacuzino”, București, România

²CrisenFarm, București, România

LISTA DE ABREVIERI

INSP - Institutul Național de Sănătate Publică

CNSCBT - Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile

SARI - Infecții Respiratorii Acute Severe

După cele două pandemii de gripă din 1957 (Asia-A/H2N2) și 1968 (Hong-Kong A/H3N2) cu implicații severe medicale, demografice și economice la nivel global, regional și național, OMS a elaborat strategii de prevenire și control ale gripei pe care le-a transmis țărilor membre în scopul dezvoltării unor metodologii de supraveghere, tratament și prevenire în cazul epidemiilor sezoniere, anuale de gripă, adaptate la specificul fiecărei țări.

Între măsurile recomandate, s-a considerat că un rol extrem de important îl are vaccinarea antigripală la nivel populațional cu niveluri de acoperire optime a populației generale, dar cu niveluri de acoperire de aproape de 100% a persoanelor cu risc crescut de îmbolnăviri severe și deces, măsuri care însă vor ține cont de veniturile fiecărei țări și de organizarea supravegherii bolilor infecțioase la nivel național.

În acel moment, România avea un sistem de supraveghere a gripei care a fost validat de către OMS prin recunoașterea Laboratorului de Gripă din Institutul Cantacuzino ca Centru Național de Referință, în 1969, și cooptat în rețeaua internațională de supraveghere a gripei.

În ceea ce privește vaccinarea antigripală și mai ales realizarea unei protecții optime a populației în epidemiile sezoniere, România ne fiind producătoare de vaccin gripal, România a recurs la impor-

turi de vaccin în cantități limitate din cauza costurilor și a situației politice de atunci.

Institutul Cantacuzino a început cercetări pentru producerea de vaccin gripal, dar producția de vaccin gripal a început cu adevărat în anul 1976 odată cu acordarea României de către SUA a „Clauzei națiunii cele mai favorizate”, acord care a conținut o alocare financiară pentru amenajarea unei arii pe producție a vaccinului gripal împreună cu instruirea unor specialiști români în SUA și Marea Britanie și a unui personal tehnic ad-hoc.

La sfârșitul anului 1977, Institutul Cantacuzino a produs primele doze de vaccin pentru imunizarea populației, dar trebuie menționat că vaccinul era dintr-o generație nouă de vaccin gripal, fragmentat și înalt purificat, cu reactogenitate redusă, România fiind a treia țară din lume, după SUA și Danemarca care a produs acest tip de vaccin.

Din anul 1977 până în anul 2012 Institutul Cantacuzino a asigurat vaccinul gripal pentru protecția optimă a populației în epidemiile sezoniere de gripă și chiar a reușit să contribuie la realizarea acoperirii vaccinale a grupelor de risc la nivelurile recomandate de OMS.

Marea provocare a Institutului Cantacuzino în ceea ce privește asigurarea protecției populației față de gripă a fost pandemia A/H1N1 din 2009/2010 când s-a decis de către Guvern-Ministerul

Evoluția primului val pandemic în România - 2009

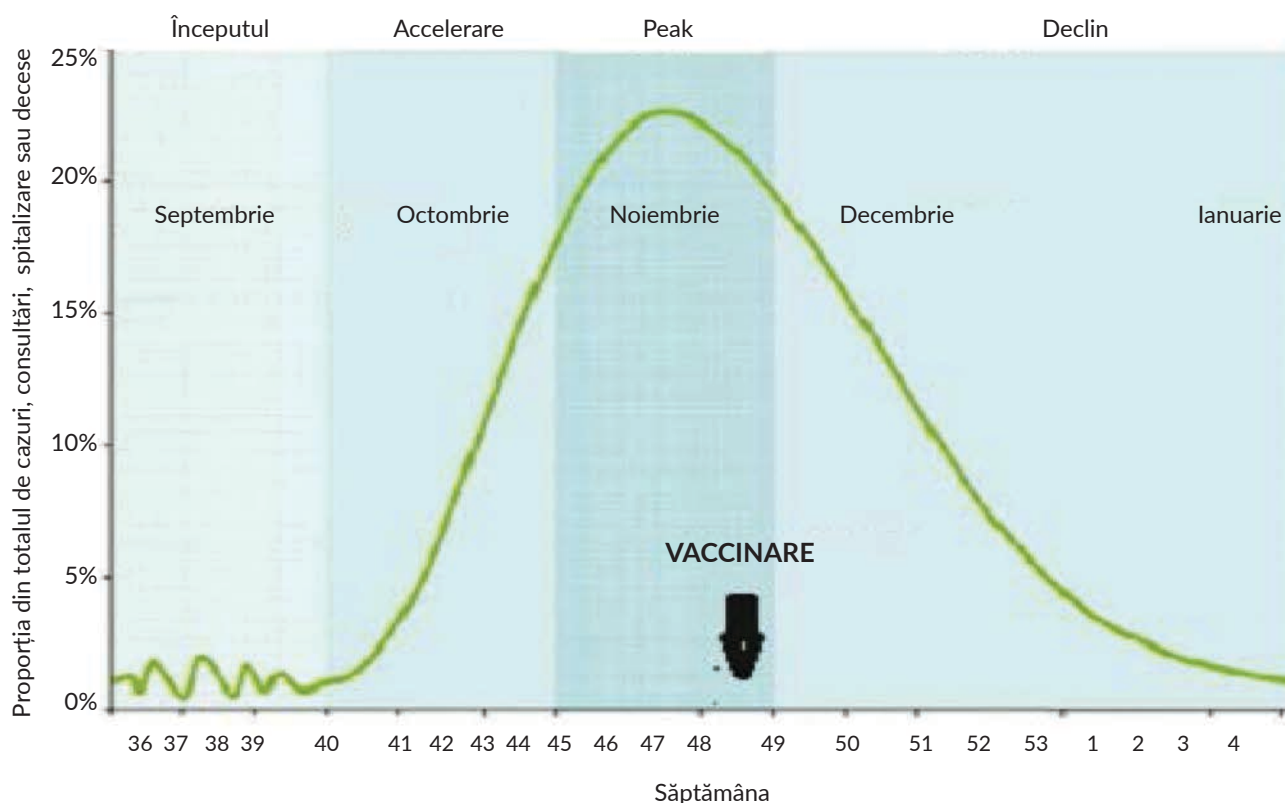


Figura 1. - Evoluția primului val pandemic în România (2009)

Sănătății producerea a 5 milioane de doze (cca. 25% din populația României).

Fiind vorba de un vaccin cu o tulpină nouă, perioada de producție și controalele aferente a fost apreciată a fi de cca. 5-6 luni, iar toți producătorii au început producția de vaccin la 1 iulie 2009.

Primele doze au fost disponibile la 25 noiembrie 2009, iar vaccinarea antipandemică a început efectiv la 1 decembrie 2009.

Studiul clinic de fază III a arătat că vaccinul este bine tolerat și determină un răspuns imun robust după o singură doză și nu după 2 doze cum s-a preconizat imunizarea.

Trebuie menționat că România a fost a 6-a țară din Europa și a 12-a în lume care a produs vaccin pandemic.

Până la sfârșitul lunii ianuarie 2010 s-au produs și s-au administrat cca. 1.900.000 de doze de vaccin pandemic ceea ce a determinat un declin semnificativ al pandemiei după cum se observă în reprezentarea grafică din Figura 1.

După cum am menționat producția de vaccin gripal românesc a încetat în 2012 ca urmare a două decizii ale Ministerului Sănătății, prima în 2003 de privatizare a Institutului Cantacuzino, care a fost anulată, iar a doua în 2012 când conform unui memorandum, Institutul Cantacuzino

era divizat în trei unități, din care cea de producție era preluată de Antibiotice-Iași, companie fără experiență și dotări în producția de vaccinuri.

Aceste decizii însă nu s-au aplicat, dar schimbările dese de directori și greșeli în management la care s-a adăugat și trecerea institutului din coordonarea Ministerul Sănătății la Ministerul Învățământului și Cercetării, acesta din urmă neavând competențe în producție și în referința în microbiologie & imunologie, au determinat dificultăți majore financiare care puneau sub semnul întrebării chiar existența Institutului ca instituție strategică a României.

După o perioadă de cca. 5 ani de incertitudini și încetarea oricăror activități de producție de vaccinuri, imunomodulatori și reactivi de diagnostic, extrem de importante pentru prevenirea și controlul bolilor în România, a fost luată o a treia decizie prin care Institutul Cantacuzino a fost preluat de MAPN, decizie care s-a dovedit foarte bună, dar trebuie menționat că unele activități foarte importante, cum ar fi producția trebuie reluate de la „0”, prin dotări cu echipamente performante, formarea unui personal nou cu înaltă calificare și construirea unor arii de producție care să îndeplinească cerințele GMP actuale.

În anii care au urmat încetării producției de vaccin gripal românesc numărul total de doze achiziționate și administrate a scăzut dramatic, dar concomitent și acoperirea vaccinală optimă a grupelor populaționale cu risc crescut (sezoanele 2011-2017: număr total de doze 490.732 - 893.829), iar și în sezoanele 2017-2022: numărul total de doze a variat între 1.010.109 - 2.523.920, cu o acoperire vaccinală a grupelor cu risc cu siguranță a fost mai mică, deși ratele nu au fost comunicate oficial.

Pentru a face o comparație a acoperirii vaccinale gripale în România cu ratele recomandate de OMS, CDC și ECDC le vom prezenta pe acestea din urmă:

- minim 150 doze la 1.000 locuitori (15% din populație)
- 75% din persoanele cu vârste de ≥ 65 ani
- 50% din persoanele cu boli cronice asociate (adultți și copii)
- 50% din totalul gravidelor (100% cele cu risc crescut)
- 100% persoanele instituționalizate (adultți și copii)
- 75% din personalul medical (100% cei care asistă direct persoanele cu risc crescut)
- 50% din copiii mici (100% cei cu boli cronice asociate)
- 100% personalul care îngrijește la domiciliu pe cei cu risc crescut

Centrul Național de Gripă din Institutul Cantacuzino a calculat că pentru realizarea unor ținte de acoperire vaccinală gripală optimă în România ar fi necesare între 3,8 – 4 milioane de doze, rate realizate în sezoanele 2007-2008 când Institutul Cantacuzino încă mai producea vaccin.

Neatingerea ratelor recomandate de OMS și ECDC este datorată și de o reglementare din legea sanitară prin Ministerul Sănătății achiziționează vaccinul și-l distribuie prin DSP-uri medicilor de familie, practică greșită și singulară în Europa, dar și în alte țări dezvoltate din lume, unde Casele de Asigurări de Sănătate se ocupă de achiziția și distribuția a vaccinului gripal.

Rațiunile care stau la baza acestei practici sunt următoarele:

- Casa de Asigurări de Sănătate, plătește concediile medicale ale bolnavilor de gripă, medicamentele compensate pentru bolnavii de gripă, internarea bolnavilor de gripă în spitale și în unitățile de terapie intensivă, salariile personalului medico-sanitar care asistă bolnavii de gripă și intervenția cu ambulanță.

- Prin gestionarea vaccinului și a vaccinărilor Casa de Asigurări de Sănătate, aceasta își economisește fonduri.
- Ministerul Sănătății are o alocație bugetară relativ mică care nu-i permite să achiziționeze o cantitate mare de vaccin, dar poate achiziționa vaccin pentru personalul medico-sanitar ca măsură de protecție a muncii.

Trebuie spus că Institutul Cantacuzino prin Centrul Național de Gripă a trimis adrese către Ministerul Sănătății și Președinția României pentru preluarea de către Casa de Asigurări de Sănătate achiziția și distribuția a vaccinului gripal încă din anul 1998, dar abia în anul 2023 a fost aprobată această reglementare legislativă.

Dintre lecțiile pandemiei de gripă din 2009 se remarcă faptul că producătorii naționali de vaccin gripal sunt importanți pentru că pot trece rapid la producția de vaccin pandemic, fără a fi nevoie de a apela fondul de vaccinuri ale OMS sau în prezent a Uniunii Europene.

Sperăm ca în viitorul apropiat să se reia producția de vaccin gripal, dar și a încă două vaccinuri strategice, vaccinul tuberculos și vaccinul tetanic.

Dezvoltarea de vaccinuri noi și îmbunătățirea celor existente a fost impulsionată o constatare imunologică care datează de cca. 10 ani că protecția imună umorală este asigurată în principal de anticorpii netralizanți, ceea ce a schimbat estimarea eficacității vaccinale (VE) și a arătat că vaccinurile tradiționale dacă sunt testate prin seroneutralizare au o eficacitate de maxim 66% cu valori variabile la diferite grupe populaționale, iar în situația unor epidemii sau pandemii această eficacitate nu poate asigura o imunitate de masă (turmă) care să permită controlul acestor evenimente.

În cazul unor virusuri cu rată mare de mutații cum ar fi gripal, SARS-CoV-2, HIV și altele, dar și cu variații multiple de gazdă și infecții intergazde (gripal) este nevoie de adaptarea în permanență a vaccinurilor la variantele circulante.

Pentru prima situație, a creșterii eficacității vaccinurilor, au fost folosiți adjuvanți (vaccinuri gripale pandemice), sau creșterea cantității de antigen (vaccin gripal cu doză mare 60 μ g/tulpină), iar recent a fost introdusă în practică o metodologie cercetată de mai multă vreme de folosire a acizilor nucleici (ARNm și ADN) în care se inseră o genă care codifică o proteină de interes, capabilă să determine un răspuns imun robust la un nivel de eficacitate de cca. 92-95%, iar primul vaccin de acest fel preparat și administrat la nivel global a fost vaccinul COVID-19.

În cazul obținerii unor preparate vaccinale cu eficacitate față de orice variație genetică & antigenică a virusurilor cauzatoare de epidemii și pandemii sunt în stadii clinice avansate (fază III) a unor așa zise „vaccinuri universale” care au la bază structuri virale interne, conservate care nu sunt supuse la mutații frecvente, permanente precum sunt proteinele de suprafață.

Primele „vaccinuri universale” vor fi gripale. Ele vor asigura o protecție împotriva tuturor subtipurilor de virusuri gripale circulante, inclusiv aviare, dar și unor virusuri noi care au potențial pandemic pentru care este necesară a administrare la o anumită perioadă a vieții urmată de unul sau mai multe rapeluri în funcție de durata protecției.

Promovarea vaccinării antigripale în afară de expunerea efectelor medicale ale gripei trebuie

abordeze și costurile gripei și mai ales eficacitatea vaccinurilor în fiecare sezon pentru crește acceptarea vaccinului de către populație și a menține atenția autorităților în ceea ce privește prevenirea și controlul gripei.

OMS atrage atenția că în acest sezon rece ne vom confrunta cu circulația concomitentă a trei virusuri cu impact major în sănătatea publică, virusul gripal, SARS-CoV-2 și RSV (virusul sincițial respirator). Pentru primele două există vaccinuri disponibile în România, iar pentru al treilea există vaccin folosit în SUA și în unele țări din Europa și sperăm că va fi importat și în țara noastră.

Farmacii ca parteneri importanți ai medicilor în tratamentul bolilor, inclusiv infecțioase, sunt de un ajutor de neprețuit și în promovarea vaccinărilor împotriva bolilor infecțioase de sezon.

Bibliografie

1. Metodologia și controlul gripei & infecțiilor acute respiratorii și analiza evoluției acestora în sezoanele 2006/2007 - 2011/2012: INSP & Ministerul Sănătății & Centrul Național de Gripă - Institutul Cantacuzino din rețeaua OMS.
2. Metodologia și controlul gripei & infecțiilor acute respiratorii & SARI și analiza evoluției acestora în sezoanele 2012/2013 - 2023/2024: INSP & CNSCBT.
3. Influenza vaccine: CDC (www.cdc.gov)
4. Influenza & influenza vaccine (www.who.int)
5. Influenza vaccine (www.ecdc.europa)
6. Influenza vaccine recommendations (www.ecdc.europa)
7. Influenza vaccine coverage (www.ecdc.europa)
8. Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, Plotkin SA. Plotkin's Vaccines. 8th Edition. Elsevier; 2022.