

STUDII OBSERVAȚIONALE DE EVALUARE A EFICIENȚEI VACCINĂRII GRIPALE LA VÂRSTNICI DERULATE ÎN BUCUREȘTI

Observational studies evaluating the effectiveness of influenza vaccination in elderly, conducted in Bucharest

Dr. Iuliana Apostol de Jong, Prof. Dr. Petre Calistru, Prof. Dr. Emanoil Ceaușu

Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș“, București

REZUMAT

Prevenția gripei la populația vârstnică prin folosirea vaccinării antigripale sezonale rămâne o metodă eficientă, deși vaccinul nu oferă întotdeauna o protecție suficientă la vârstnici. În studiile recente de literatură s-a demonstrat că răspunsul în anticorpi la vaccinarea antigripală la vârstnici este considerabil mai mic decât la tineri, cu un răspuns semnificativ mai scăzut la cei peste 75 ani.

Scopul acestui studiu este de a evalua eficacitatea vaccinării gripale în populația vârstnică din București, în 3 studii observaționale derulate în trei sezoane diferite: 2006/07; 2007/08 și 2010/11. În acest sens, am analizat răspunsul vaccinal prin măsurarea unor parametri serologici: rata de creștere a mediei geometrice a titrurilor de anticorpi, seroprotecția, rata de seroconversie, pentru fiecare componentă vaccinală (H1, H3 și B), în concordanță cu criteriile acceptate de European Medicines Agency (EMA) pentru grupa de vârstă ≥ 60 ani. De asemenea, am comparat răspunsul imun postvaccinal în subgrupele de vârstnici tineri (60-74 ani) versus vârstnici bătrâni (≥ 75 ani), pentru a aduce noi clarificări în relația dintre impactul vârstei și răspunsul vaccinal. Valori sub pragul recomandat de EMA au fost obținute în sezonul 2007/08 pentru seroprotecție și seroconversie pentru tulpina B/Malaysia, iar în sezonul 2010/11 pentru seroprotecția pentru tulpina B/Brisbane, sugerând că răspunsul imun pentru aceste tulpini vaccinale a fost inadecvat la vârstnici. În toate cele trei sezoane au fost respectate criteriile EMA (cel puțin un parametru pe fiecare tulpină să fie în limitele recomandate), astfel că putem spune că, folosind endpoint-uri serologice, vaccinarea la vârstnici în cele trei sezoane a fost eficientă. Analiza pe subgrupe de vârstă nu a găsit o diferență semnificativă statistic de răspuns imun în nici unul dintre sezoanele studiate.

Cuvinte cheie: vârstnic, vaccin gripal, studiu observațional, endpoint serologic

ABSTRACT

Influenza prevention through the seasonal flu vaccine in elderly population remains an efficacious method, in spite of the fact that not always the vaccine confers enough protection in the elderly. In current literature reviews it has been demonstrated that antibody response to the flu vaccination in the elderly is significantly lower than in young population, with an ever lower response in the people over 75 years old.

The aim of this study is to evaluate the efficiency of influenza vaccination in elderly population from Bucharest, in three observational studies that have run in three different seasons: 2006/07; 2007/08 and 2010/11. In this way, we have analyzed the vaccine response through measuring some serological parameters: the rate of increasing of antibody geometric mean, seroprotection and seroconversion, for each vaccine component (H1, H3 and B), in accordance with accepted criteria of European Medicines Agency (EMA) for age group ≥ 60 years. Also, we have compared the immune response in subgroups of young elderly (60-74 years) versus old elderly (≥ 75 years), for bringing new clarifications in relationship between age impact and vaccine response.

Values lower than threshold recommended by EMA was obtained in season 2007/08 in seroprotection and seroconversion for strain B/Malaysia and in the season 2010/11 in seroprotection for strain B/Brisbane, suggesting that the immune response for these vaccine components were inadequately in the elderly. In all three seasons there were respected EMA criteria (at least one parameter per strain to be in recommended limits), so by using serological endpoints, vaccinations in the elderly were efficacious in all three seasons. Age subgroup analyze has found no significant statistic differences in immune response in any season.

Key words: elders, flu vaccine, observational study, serological endpoints

Adresă de corespondență:

Dr. Iuliana Apostol de Jong, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș“, Șos. Mihai Bravu, Nr. 281-283, București

INTRODUCERE

Administrarea vaccinului gripal pe o bază anuală rămâne o metodă sigură și eficientă în scăderea morbidității și mortalității prin gripă la toate grupele de vârstă. Deși în ultimii ani au fost dezvoltate vaccinuri cu imunogenicitate superioară, vaccinul gripal trivalent inactivat (TIV) rămâne vaccinul standard recomandat populației vârstnice.

Centrul de Prevenție și Control al Bolilor Infecțioase (CDC) estimează o eficiență clinică a vaccinului antigripal de 70-90% pentru persoanele tinere și o eficiență clinică de 17-53% corespunzătoare vârstnicilor, depinzând de virusurile circulante (1).

În literatură, singurul studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat cu TIV, derulat la persoane ≥ 60 ani, a demonstrat o eficiență de doar 58% împotriva gripei confirmate serologic și persoanele ≥ 70 ani par să fie și mai puțin protejate (2). În 1989, Beyer și colaboratorii au analizat 17 studii derulate în perioada 1968-1988, comparând răspunsul serologic la vaccinarea antigripală între vârstnici și tineri (3,4). Aceste prime studii de literatură au condus la rezultate contradictorii privind asociația dintre vârstă și vaccinarea antigripală, în mare parte explicate prin 3 limitări metodologice: neexcluderea subiecților cu boli cronice sau medicație care influențează sistemul imun; neexcluderea subiecților cu vaccinare antigripală anterioară; neexcluderea subiecților cu titruri prevaccinale mari.

O altă analiză de evaluare a eficienței vaccinării, pe bază de endpoint-uri serologice, a fost efectuată în 2005 de Goodwin și colaboratorii, incluzând 31 de studii derulate în perioada 1986-2002 (5). În acest studiu a fost comparat răspunsul în anticorpi la vaccinarea antigripală între vârstnici și tineri și concluzia a fost că răspunsul în anticorpi la vârstnici este considerabil mai mic decât la tineri, cu un răspuns semnificativ mai scăzut la cei peste 75 ani.

Demonstrarea eficacității mai slabe a răspunsului imun vaccinal la vârstnici comparativ cu tinerii a condus la ideea că vaccinul standard ar oferi insuficientă protecție la această grupă de vârstă (6,7). Vaccinul TIV furnizează niveluri variate de protecție în fiecare sezon, depinzând, pe de o parte, de potrivirea dintre vaccin și virusurile circulante și, pe de altă parte, de capacitatea gazdei de a produce niveluri protective de anticorpi specifici. În studiile de analiză a eficienței vaccinării antigripale a fost demonstrat faptul că răspunsul imun scăzut nu este doar consecința vârstei avansate, fiind descriși factori adiționali: statusul de sănătate al vârstnicului; folosirea medicației immunosupresoare; vaccinarea

anterioară și prezența de titruri mari de anticorpi prevaccinali; tipul, doza și numărul de rapeluri de vaccin; locul de rezidență al vârstnicului (comunitar sau instituțional).

Evaluarea eficacității vaccinale se poate face în modalități diferite: studii observaționale, trialuri vaccinale randomizate controlate și analiza tendințelor în mortalitatea națională (reducerea mortalității prin vaccinare) (8). În evaluarea imunogenității se pot folosi atât endpoint-uri clinice, cât și endpoint-uri serologice (9). Cel mai folosite endpoint-uri serologice pentru eficacitatea vaccinală sunt: media geometrică a titrului de anticorpi-GMT; rata de creștere a mediei geometrice a titrului de anticorpi-GMTR; rata de seroprotecție; seroconversia (10).

Obiectivul principal al studiului a fost evaluarea răspunsului anticorpilor la vaccinarea antigripală la vârstnici, prin analiza a trei studii observaționale de vaccinare antigripală standard, derulate în arealul nostru geografic. Obiectivul secundar a fost identificarea de diferențe în răspunsul vaccinal între subgrupele de vârstnici tineri și vârstnici bătrâni și identificarea de diferențe de răspuns vaccinal între vârstnicii cu titruri prevaccinale crescute și vârstnicii cu titruri nedetectabile sau scăzute.

MATERIAL ȘI METODĂ

1. Studiu populațional

Trei studii observaționale de tip cohortă au fost derulate în FVB și SVB în trei sezoane diferite: sezonul iarnă 2006/07 (lotul 1, cu 47 de subiecți), sezonul iarnă 2007/08 (lotul 2, cu 47 de subiecți) și sezonul de iarnă 2010/11 (lotul 3, cu 30 de subiecți). Studiile au fost naționale, unicentrice, controlate (proba prevaccinală). Primele două studii au fost finanțate prin Planul Național de Cercetare-Dezvoltare: Programul cercetare de excelență/2006, iar cel de-al treilea a fost un studiu clinic de faza IV pentru vaccinul gripal preparat de sezonul 2010/11 de INCDMI-Cantacuzino. Protocoalele studiilor observaționale au fost revăzute și aprobate, înainte de începerea studiilor, de către Comisia de Etică a Fundației Dr. Victor Babeș pentru primele două studii și de către Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale Dr. Victor Babeș pentru cel de-al treilea studiu. Toți subiecții au semnat un consimțământ informat privind înrolarea în studiu.

Au răspuns invitației de a participa la aceste studii observaționale un număr total de 124 subiecți vârstnici, după înștiințarea lor de către medicii de familie din București. În cele două centre medicale

au fost derulate 3 studii de cohortă, prospective, în trei sezoane diferite. Principalul criteriu de includere a subiecților a fost vârsta ≥ 60 ani, iar prezența unui grup tânăr de control nu a fost o cerință în două dintre cele 3 studii. Subiecții au fost împărțiți în două grupe de vârstă: vârstnici tineri (60-74 ani) și vârstnici bătrâni (≥ 75 ani), pentru verificarea diferențelor în răspunsul imun între cele două subgrupe. Criterii de includere: autonomie funcțională păstrată și lipsa infecției/inflamației acute în momentul înrolării; vârstnici din comunitate sau instituționalizați, indiferent de statusul de sănătate (dar pacienți stabili medical în momentul recrutării). Criterii de excludere: tratament imunosupresiv, boală neoplazică activă, alergii cunoscute la ou, fragilitate geriatrică.

2. Vaccinul gripal sezonier

Administrarea vaccinului sezonier s-a efectuat în lunile septembrie-octombrie, în fiecare dintre cele 3 sezoane. Subiecții au fost vaccinați cu un vaccin gripal standard, care a îndeplinit cerințele europene pentru licența anuală a vaccinului gripal. În sezonul 06/07 s-a utilizat vaccinul Vaxigrip, administrat concomitent cu vaccinul Pneumo23. În sezonul 07/08 a fost folosit doar vaccinul Vaxigrip, iar în sezonul 10/11 a fost utilizat vaccinul produs de Institutul Cantacuzino. Vaccinarea a fost făcută cu vaccin trivalent de virus inactivat, fiecare dintre cele 3 vaccinuri conținând aceeași cantitate de antigen per tulpină vaccinală (15 μg HA). Administrarea a fost cu doză standard de 0,5 ml, prin injecție intramusculară.

Compoziția tulpinilor virale din fiecare vaccin antigripal anual a respectat recomandările OMS pentru vaccinul gripal. Pentru Emisfera Nordică în sezonul **2006/07**: A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like virus; A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like virus; B/Malaysia/2506/2004-like virus. Pentru Emisfera Nordică în sezonul **2007/08**: A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)-like virus; A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like virus; B/Malaysia/2506/2004-like virus. Pentru Emisfera Nordică în sezonul **2010/11**: A/California/7/2009 (H1N1)-virus like; A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus; B/Brisbane/60/2008-like virus.

3. Analiza de imunogenicitate

Titulul de anticorpi hemaglutinoanizanți (HI) se corelează pozitiv cu protecția clinică de boală, motiv pentru care am ales endpoint-uri serologice pentru evaluarea eficienței vaccinale. Pentru fiecare tulpină vaccinală în parte (A/H1N1, A/H3N2 și B),

am analizat o serie de parametri serologici: media geometrică a titrului de anticorpi HI (GTM) și rata de creștere a mediei geometrice (GMTR), seroconversia (SC) și seroprotecția (SP).

Rata de creștere a mediei geometrice a titrului de anticorpi este definită ca raportul între GMT în ziua 21-30 postvaccinal și GMT în ziua 0. Rata de seroprotecție este definită ca procentajul de pacienți cu titru antiHA ≥ 40 (l/dil). Seroconversia reprezintă titrul de anticorpi HA postvaccinali ≥ 40 (l/dil), dacă titrul prevaccinal < 10 (l/dil) sau o creștere de ≥ 4 ori a titrului anti-HA, pentru subiecți cu titru prevaccinal ≥ 10 (l/dil). Recomandările EMA pentru grupul de vârstnici ≥ 60 ani: cel puțin unul dintre următoarele 3 criterii trebuie să fie îndeplinite pentru fiecare tulpină: GMTR > 2 , rata de seroprotecție $\geq 60\%$ și seroconversia sau rata de creștere semnificativă $\geq 30\%$.

Măsurarea anticorpilor gripali prin tehnica de hemaglutinoanizare HI a fost făcută în momentul vaccinării (titrul prevaccinal) și între zilele 21-30 zile (titrul postvaccinal), pentru fiecare subiect și pentru fiecare tulpină vaccinală. Tehnica de hemaglutinare se bazează pe incubarea serului de testat cu tulpina de referință 4UHA și cu o suspensie de eritrocite de curcan 0,5% (indicator pentru detectarea diluției finale). *Antigenele hemaglutinante* au fost preparate în laboratorul de Infecții Respiratorii Virale din INCDMIC. Inversul diluției finale reprezintă titrul de anticorpi din ser; pragul de detecție al anticorpilor a fost 10, iar cantitățile de anticorpi sub prag sau nedetectabile au fost exprimate ca 5. Cutoff-ul seroprotecției a fost reprezentat de titrul HI ≥ 40 (l/dil).

Utilizarea acestor endpoint-uri serologice a stat la baza comparării răspunsul vaccinal între subgrupele definite ca vârstnici tineri și vârstnici bătrâni, cât și a comparării răspunsului vaccinal între vârstnicii cu seroprotecție inițială și vârstnicii cu titruri nedetectabile sau scăzute prevaccinal.

4. Analiza statistică

Statistica standard pentru sumarizarea nivelurilor de anticorpi pentru un grup de subiecți este media geometrică a titrului, rata de seroprotecție și seroconversia. Evaluarea imunogenității în cele trei loturi vaccinale s-a făcut prin verificarea criteriilor EMA pentru vaccinul gripal, în grupul de vârstă ≥ 60 de ani, separat pe fiecare sezon (Vaxigrip concomitent cu Pneumo23 în lotul 1; Vaxigrip singur în lotul 2; vaccin gripal autohton I. Cantacuzino în lotul 3) și pe fiecare tulpină vaccinală.

Datele au fost prelucrate cu softul SPSS 16.0. Variabilele independente ale studiului au fost:

categoria de vârstă și sex. Variabile dependente ale studiului au fost: titrurile de anticorpi HI, pentru fiecare tulpină vaccinală. Distribuția non-normală în cadrul variabilei titrul de anticorpi, atât în lotul general, cât și în subloturile de vârstnici tineri (60-74 ani) versus vârstniciei bătrâni (≥ 75 ani), a impus folosirea unui test non-parametric de comparare a loturilor: Mann-Whitney U test.

REZULTATE

Statistica descriptivă a celor 3 loturi evidențiază: lotul 1 a inclus 46 de subiecți, cu vârsta medie 70 ± 6 ani, sex feminin 34 (73,91%); lotul 2 a inclus 46 de subiecți cu vârsta medie 70 ± 6 ani, sex feminin 34 (73,91%); lotul 3 a inclus 30 de subiecți, cu vârsta medie 73 ± 8 ani, sex feminin 17 (56,66 %).

Titru prevaccinal protectiv ($\geq 1:40$) a fost identificat în fiecare dintre cele trei studii. Astfel, în sezonul 2006/07 a fost observat titru protectiv prevaccinal: 54,34% pentru A/H1N1, 39,13% pentru A/H3N2 și 17,39%; în sezonul 2007/08: 67,39% pentru A/H1N1, 73,91 % pentru A/H3N2

și 28,26% pentru B; în sezonul 2010/11: 13,33% pentru A/H1N1, 40,0% pentru A/H3N2 și 16,66% pentru tulpina B.

1. Verificarea eficienței vaccinale conform criteriilor EMA

Verificarea eficienței vaccinale pentru sezonul 2006/07, conform criteriilor EMA: toți parametrii serologici (GTMR, SC, SP) sunt îndepliniți pentru fiecare tulpină vaccinală în parte (vezi tabelul 1).

Verificarea eficienței vaccinale pentru sezonul 2007/08 conform criteriilor EMA: toți parametrii serologici (GTMR, SC, SP) sunt îndepliniți pentru tulpinile A/H1M1 și A/H3N2. Pentru tulpina B, parametrii SP și SC sunt sub limitele acceptate, dar $GTMR > 2$, astfel încât putem afirma că vaccinul este eficient în lotul 2 (vezi tabelul 2).

Verificarea eficienței vaccinale pentru sezonul 2010/11, conform criteriilor EMA: toți parametrii serologici (GTMR, %SC, %SP) sunt îndepliniți pentru tulpinile A/H1M1 și A/H3N2. Pentru tulpina B, %SP este sub limitele acceptate, dar ceilalți doi parametri sunt îndepliniți, astfel încât putem afirma că vaccinul este eficient în lotul 3 (vezi tabelul 3).

TABELUL 1. Vaccinarea antigripală pentru sezonul 2006/07 (Vaxigrip concomitent cu Pneumovax) – măsurarea răspunsului în anticorpi; n = 46 subiecți

Antigen	TMG		TMGR	SP		SC
	Z 0*	Z 21/30*		Z 0*	Z 21/30*	
A/H1N1 (New Caledonia/20/99 (H1N1)-like virus)	26,63	180,50	6,77	54,34	97,82	69,56
A/H3N2 (Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like virus)	18,27	301,28	16,49	39,13	100	76,08
B (Malaysia/2506/2004-like virus)	10,15	53,26	5,24	17,39	73,91	56,52

Z0 = ziua 0; Z21/30 = ziua 21-30 postvaccinal

TABELUL 2. Vaccinarea antigripală pentru sezonul 2007/08 (Vaxigrip) – măsurarea răspunsului în anticorpi; n = 46 subiecți

Antigen	TMG		TMGR	SP		SC
	Z 0*	Z 21/30*		Z 0*	Z 21/30*	
A/H1N1 (Solomon Islands/3/2006 (H1N1)-like virus)	38,23	120,16	3,14	67,39	95,65	41,30
A/H3N2 (Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like virus)	104,93	324,86	3,09	73,91	97,82	39,13
B (Malaysia/2506/2004-like virus)	17,46	38,23	2,18	28,26	58,69	23,91

*Z0 = ziua 0; Z21/30 = ziua 21-30 postvaccinal

TABELUL 3. Vaccinarea antigripală pentru sezonul 2010/11 (Produx autohton I. Cantacuzino) – măsurarea răspunsului în anticorpi; n = 30 subiecți

Antigen	TMG		TMGR	SP		SC
	Z 0*	Z 21/30*		Z 0*	Z 21/30*	
A/H1N1 (California/7/2009 (H1N1)-virus like)	8,91	113,14	12,69	13,33	76,66	70,0
A/H3N2 (Perth/16/2009 (H3N2)-like virus)	15,16	305,55	20,15	40,0	96,66	83,33
B (Brisbane/60/2008-like virus).	10,23	37,32	3,64	16,66	53,33	36,66

*Z0 = ziua 0; Z21/30 = ziua 21-30 postvaccinal

2. Analiza răspunsului imun pe subgrupe de vârstnici

Titrul de anticorpi este o variabilă de tip continuu care nu are o distribuție normală; deși transformarea logaritmică a acestei variabile conduce la o distribuție log-normală, analiza de normalitate între subgrupele de vârstnici nu concordă cu o distribuție normală. Din acest motiv, în analiza pe subgrupe de vârstă (vârstnicii tineri (60-74 ani) versus vârstnicii bătrâni (≥ 75 ani) am folosit testul non-parametric Mann-Whitney U, în compararea titrurilor de anticorpi. În descrierea variabilelor cu distribuție non-uniformă am utilizat mediana și intervalul intercuartilic IQR.

În compararea celor două subgrupe de vârstă, pentru sezonul 2006/07 diferențele în răspunsul imun nu au fost semnificative statistic ($p \leq 0,05$): tulpina A/H1N1 ($p=0,409$), tulpina A/H3N2 ($p=0,432$) și tulpina B ($p=0,804$). Putem spune că nu poate fi respinsă ipoteza nulă, și anume că nu există diferențe în răspunsul imun între vârstnicii tineri și vârstnicii bătrâni pentru sezonul 2006/07 (tabelul 4).

TABELUL 4. Sezon 2006/07

	Grup 1 vârstnici	Grup 2 vârstnici	Valoare p
A/H1N1(New Caledonia /20/99) Mediana & IQR	33 160 (400)	13 160 (160)	0,409
A/H3N2 (Wisconsin/ 67/2005) Mediana & IQR	33 320 (880)	13 320 (1160)	0,432
B (Malaysia/2506/ 2004) Mediana & IQR	33 80 (145)	13 80 (80)	0,804

Pentru sezonul 2007/08 nu am găsit diferențe semnificative statistic ($p \leq 0,05$) în răspunsul imun: tulpina A/H1N1 ($p=0,142$), tulpina A/H3N2 ($p=0,871$) și tulpina B ($p=0,561$), neputând respinge ipoteza nulă că cele două grupe sunt egale în ceea ce privește răspunsul imun (tabelul 5).

TABELUL 5. Sezon 2007/08

	Grup 1 vârstnici	Grup 2 vârstnici	Valoare p
A/H1N1(Solomon Islands /3/2006) Mediana & IQR	33 160 (240)	13 80 (80)	0,142
A/H3N2 (Wisconsin /67/2005) Mediana & IQR	33 320 (480)	13 320 (800)	0,871
B (Malaysia/2506/2004) Mediana & IQR	33 40 (155)	13 40 (100)	0,561

Pentru sezonul 2010/11, prin utilizarea testului Mann-Whitney U, nu am găsit diferențe semnificative statistic în răspunsul imun între cele două grupe: tulpina A/H1N1 ($p=0,580$), tulpina A/H3N2 ($p=0,783$) și tulpina B ($p=0,174$). În acest mod, nu putem respinge ipoteza nulă că cele două grupe sunt egale în ceea ce privește răspunsul imun (tabelul 6).

TABELUL 6. Sezon 2010/11

	Grup 1 vârstnici	Grup 2 vârstnici	Valoare p
A/H1N1 (California /7/2009) Mediana & IQR	17 160 (460)	13 160 (280)	0,580
A/H3N2 (Perth/16/2009) Mediana & IQR	17 320 (840)	13 320 (840)	0,783
B (Brisbane/60/ 2008) Mediana & IQR	17 20 (72)	13 80 (140)	0,174

DISCUȚII

Vaccinarea gripală pentru sezonul 2006/07 cu Vaxigrip administrat concomitent cu Pneumo23 s-a dovedit eficientă conform criteriilor EMA pentru subiecții vârstnici; stimularea concomitentă a gazdei prin două vaccinuri nu a afectat eficacitatea vaccinării gripale. Vaccinarea gripală pentru sezonul 2007/08 cu Vaxigrip s-a dovedit eficientă conform criteriilor EMA la subiecții vârstnici, deși imunogenicitatea pentru tulpina B a fost mai slabă ($SP=58,6\%$; $SC=26,0\%$). Vaccinarea gripală cu administrarea produsului vaccinal al Institutului Cantacuzino s-a dovedit eficientă conform criteriilor EMA la subiecții vârstnici, deși imunogenicitatea a fost mai slabă pentru tulpina B ($SP=53,3\%$).

În evaluarea eficienței gripale din punct de vedere serologic, nu am exclus din analiză subiecții cu titruri protective inițiale, deși am obținut o serie de valori peste 50% (54,34% pentru A/H1N1-sezon 2006/07; 67,39% pentru A/H1N1 și 73,91% pentru A/H3N2-sezon 2007/08). Această neexcludere poate supraestima beneficiul vaccinării gripale observate la vârstnicii din București, prin folosirea de endpoint-uri serologice. Este nevoie de elaborarea unor studii de cohortă care să stabilească impactul potențialelor erori sistematice în cadrul evaluării eficienței vaccinale la vârstnici.

În compararea răspunsului vaccinal gripal în cadrul celor două subgrupe de vârstă, nu au fost

înregistrate diferențe semnificative statistice ($p \leq 0,05$) pentru nici unul dintre sezoane și pentru nici o tulpină vaccinală. În consecință, în cadrul studiului actual nu s-au constatat diferențe între subgrupe direct cauzate de înaintarea în vârstă.

Vaccinarea cu vaccin gripal standard (TIV) rămâne o metodă eficientă la vârstnici, până la aprobarea unor vaccinuri mai imunogene pentru această categorie de vârstă.

BIBLIOGRAFIE

1. **Centers for Disease Control and Prevention.** Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53(RR-06)1-40 (available: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5306a1.htm>)
2. **Govaert T.M., Thijs C.T., Masurel N., Sprenger M.J., Dinant G.J., Knotterus J.A.** – The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272:1661-5.
3. **Beyer W.E., Palache A.M., Baljet M., Masurel N.** – Antibody induction by influenza vaccines in the elderly: a review of the literature. *Vaccine* 1989; 7(5):385-94 (Review)
4. **Gross P. A., A.W. Hermogenes, H.S. Sacks, J. Lau, R.A. Levandowski** – The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 1995, Vol 123 no 7: 518-527
5. **Katherine Goodwin, Cecile Viboud, Lone Simonsen** – Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 24 (2006) 1159-1169
6. **Nichol K.L., K.L. Margolis, J. Wuorenma, T. Von Sternberg** – 1994. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 2007; 357:1373-1381
7. **Webster R.G.** – Immunity to influenza in the elderly. *Vaccine*. 2000 Feb 25; 18(16): 1686-9.
8. **Simonsen L., Reichert T.A., Viboud C., Blackwelder W.C., Tazlor R.J., Miller M.A.** – Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch Intern Med* 2005; 165:265-72.
9. **Petrie J.G., Ohmit S.E., Johnson E., et al.** – Efficacy studies of influenza vaccines: effect of end points used and characteristics of vaccine failures. *J Infect Dis* 2011; early online publication Mar 4
10. **Jozef J.P. Nauta, Walter E.P. Beyer, Albert D.M.E.** – Osterhaus. On the relationship between mean antibody level, seroprotection and clinical protection from influenza. *Biologicals*. Feb 2009. 37: 216-221