

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

ANETA NITSCH-OSUCH | ANNA M. JAGIELSKA

SZCZEPIONKI PRZECIWKO GRYPIE – RODZAJE, BEZPIECZEŃSTWO I SKUTECZNOŚĆ

VACCINES AGAINST INFLUENZA – TYPES, SAFETY AND EFFECTIVENESS

ORCID*: 0000-0002-2622-7348 | 0000-0003-0285-7385

STRESZCZENIE: Celem artykułu jest przedstawienie stanu wiedzy dotyczącego aktualnie dostępnych w Polsce szczepionek przeciwko grypie, zgodnego z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia i polskich ekspertów, oraz danych na temat ich immunogenności i bezpieczeństwa na podstawie wyników badań naukowych, a także opublikowanych wytycznych. Obecnie przeciw grypie rekomendowane jest stosowanie szczepionki tetrawalentnej – ze względu na uzyskiwanie w porównaniu do szczepionki trójwalentnej szerszej ochrony przed zachorowaniem i podobnego profilu bezpieczeństwa.

SŁOWA KLUCZOWE: przeciwwskazania do szczepień, skuteczność szczepień, szczepionki przeciwko grypie

ABSTRACT: The aim of the article is to present influenza vaccines currently available in Poland in accordance with the recommendations of the World Health Organization and Polish experts, as well as data concerning their immunogenicity and safety based on results of scientific research and published guidelines. Currently, it is recommended to use the tetraivalent influenza vaccine due to its broader protection against the disease and a similar safety profile compared to the trivalent vaccine.

KEY WORDS: influenza vaccines, vaccine contraindications, vaccine effectiveness

Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia
Publicznego Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego

✉ ANETA NITSCH-OSUCH
Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia
Publicznego,
Warszawski Uniwersytet
Medyczny,
ul. Oczki 3, 02-007 Warszawa,
Tel./Fax: 22 621 52 56,
e-mail: anitsch@wum.edu.pl

Wpłynęło: 04.02.2019

Zaakceptowano: 19.02.2019

DOI: dx.doi.org/10.15374/FZ2019006

*według kolejności na liście Autorów

EPIDEMIOLOGIA GRYPY

Grypa stanowi od wieków istotny problem kliniczny i epidemiologiczny. Po raz pierwszy terminu „influenza” użyto w trakcie epidemii w XVI wieku we Włoszech [2]. Problem grypy jest ciągłym wyzwaniem epidemiologicznym w Polsce – co roku w kraju rejestruje się od kilkuset tysięcy do kilku milionów zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę, ze szczytem zapadalności zwykle między styczniem a marcem (co jest typowe dla półkuli północnej) [13]. Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization – WHO) co roku na świecie choruje na grypę około 5–10% osób dorosłych i 20–30% dzieci [18]. W ciągu roku rejestrowanych jest 3–5 milionów ostrych przypadków choroby, a umiera 290 000–650 000 osób, w tym 28 000–111 500 stanowią dzieci poniżej 5. roku życia. 90% zgonów dzieci w tej najmłodszej grupie wiekowej z powodu grypy ma miejsce w krajach

rozwijających się [18]. Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) w sezonie 2017/2018 odnotowano 5 385 962 zachorowania na grypę i choroby grypopodobne, przy jednoczesnym wzroście liczby skierowań do szpitali o 9% w porównaniu z sezonem ubiegłym (18 561 hospitalizacji z podejrzeniem grypy). Dominującym typem wirusa w sezonie 2017/2018 był typ B – występował w 70% badanych próbek (Ryc. 1) [6].

HISTORIA SZCZEPIEŃ PRZECIWKO GRYPIE

W latach 30. XX wieku do działań profilaktycznych, jakimi były izolacja chorych oraz przestrzeganie higieny osobistej, dołączono szczepienia, co było możliwe dzięki odkryciu wirusa grypy przez Smitha, Andrewesa i Laidlowa w 1933 roku. Pierwsze badania nad szczepionką przeciw grypie prowadzono na zwierzętach, natomiast od 1941 roku rozpoczęto

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Ryc. 1. Zachorowania na grypę wywołane przez wirusy grypy w Polsce. Opracowano na podstawie [7, 12]. Kolorem czerwonym oznaczono wirus typu B.

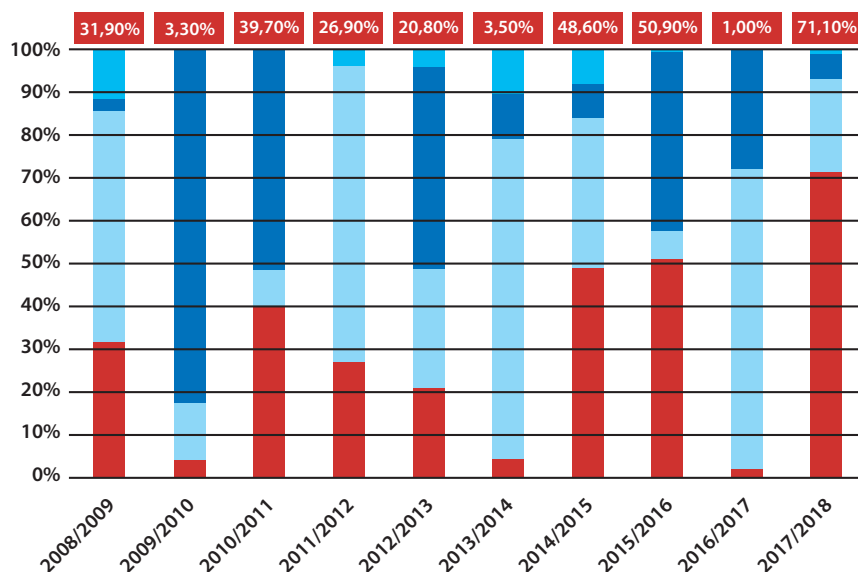


Tabela 1. Wskazania do szczepienia przeciwko grypie w polskim Programie Szczepień Ochronnych. Opracowano według [8].

Wskazania kliniczne i indywidualne	Wskazania epidemiologiczne – wszystkie osoby od ukończenia 6. miesiąca życia, do stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, w szczególności
Osoby po transplantacji narządów	Zdrowe dzieci w wieku od ukończenia 6. miesiąca życia do 18. roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci do 60. miesiąca życia)
Przewlekłe chorzy: dzieci (od ukończenia 6. miesiąca życia) i dorośli, szczególnie chorujący na: niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytym zawale serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurorozwojowe	Osoby w wieku powyżej 55 lat
Osoby w stanach obniżonej odporności (w tym pacjenci po przeszczepie tkanki) i chorzy na nowotwory układu krwiotwórczego	Osoby mające bliski kontakt zawodowy lub rodzinny z dziećmi w wieku do ukończenia 6. miesiąca życia oraz z osobami w podeszłym lub przewlekłe chorymi (w ramach realizacji strategii kokonowej)
Dzieci z grup ryzyka od ukończenia 6. miesiąca życia do 18. roku życia, szczególnie zakażeni wirusem HIV, ze schorzeniami immunologiczno-hematologicznymi, w tym: małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytozą wrodzoną, asplenią wrodzoną, dysfunkcją śledziony, po splenektomii, z pierwotnymi niedoborami odporności, po leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych, leczonych przewlekłe salicylanami	Pracownicy ochrony zdrowia (personel medyczny, niezależnie od posiadanej specjalizacji, oraz personel administracyjny), szkół, handlu, transportu, funkcjonariusze publiczni, w szczególności: policja, wojsko, straż graniczna, straż pożarna
Dzieci z wadami wrodzonymi serca (zwłaszcza sinicznymi), z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym	Pensionariusze domu spokojnej starości, domów pomocy społecznej oraz innych placówek zapewniających całodobową opiekę osobom niepełnosprawnym, przewlekłe chorzy lub osoby w podeszłym wieku, w szczególności: przebywające w zakładach opiekuńczo-leczniczych, placówkach pielęgnacyjno-opiekuńczych, podmiotach świadczących usługi z zakresu opieki paliatywnej, hospicyjnej, długoterminowej, rehabilitacji leczniczej, leczenia uzależnień, psychiatrycznej opieki zdrowotnej oraz lecznictwa uzdrowiskowego
Kobiety w ciąży lub planujące ciążę	

stosowanie pierwszej szczepionki u ludzi [2]. Pierwsze preparaty szczepionkowe były obciążone dużą liczbą niepożądaných odczynów poszczepiennych (NOP), związanych zarówno z procesem produkcji, jak i faktem zawarcia całego wirusa inaktywowanego formaldehydem. Niemniej jednak zapewniały one 70% poziom zabezpieczenia przed zachorowaniem w kolejnej epidemii grypy A/H1N1/ w latach 40. XX wieku [2]. Druga połowa XX wieku to intensywne prace nad szczepionkami przeciwko grypie, które pozwoliły uzyskać kilka nowych rodzajów szczepionek (szczepionkę

wirosomalną, żywą atenuowaną do stosowania donosowego, ze zwiększoną dawką antygenów, z adiuwantami, uzyskiwaną z użyciem technik inżynierii genetycznej, wykorzystaniem embrionów kurzych lub hodowli tkankowych) [2]. Trójwartościową inaktywowaną szczepionkę przeciwko grypie stosuje się od 1978 roku. Polscy naukowcy odnieśli na tym polu sukces na początku lat 80. XX wieku: dzięki współpracy Krajowego Ośrodka ds. Grypy w Zakładzie Wirusologii Państwowego Zakładu Higieny (PZH) oraz Wojskowego Instytutu Epidemiologii w Warszawie otrzymano dwie

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

szczepionki (szczepionkę inaktywowaną chromatograficznej czystości zawierającą całe wiriony oraz szczepionkę podjednostkową typu subunit), jednakże w 1989 roku w Polsce zaprzestano produkcji szczepionki przeciwko grypie [2].

RODZAJE SZCZEPIONEK PRZECIW GRYPIE

Obecnie w Polsce zarejestrowane i dostępne szczepionki przeciw grypie to szczepionki z rozszczepionym wirionem (typu split) oraz podjednostkowe (typu subunit) [2, 12, 14]. Aktualnie rekomendowane jest stosowanie szczepionki czterowalentnej, która w porównaniu ze szczepionką trójwalentną zapewnia szerszą ochronę przed zachorowaniem, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Szczepionka czterowalentna zawiera obie krążące w populacji linie wirusa typu B (Victoria i Yamagata) oraz dwa podtypy wirusa grypy typu A, podczas gdy szczepionka trójwalentna składa się z dwóch podtypów wirusa grypy typu A oraz jednej linii wirusa grypy typu B. W związku z tym, że w przeszłości zdarzały się sytuacje, w których dopasowanie linii wirusa grypy typu B nie było optymalne, co wpływało niekorzystnie na skuteczność szczepionki, w 2009 roku Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration – FDA) oraz WHO zwróciły się do producentów z prośbą o stworzenie szczepionki zawierającej obie linie wirusa grypy typu B. W 2012 roku WHO po raz pierwszy rekomendowała ten rodzaj szczepionki do powszechnego stosowania. Od 2017 roku rekomendacje stosowania szczepionki tetrawalentnej przeciw grypie są zawarte w polskim Programie Szczepień Ochronnych. Szacuje się, że powszechne stosowanie szczepionek czterowalentnych w ciągu najbliższych 20 lat zredukowałoby liczbę zachorowań na grypę o około 16 milionów, zapobiegłoby prawie 140 tysiącom hospitalizacji oraz ponad 16 tysiącom zgonów z powodu grypy w Europie [1]. W sezonie 2018/2019, zgodnie z zaleceniami WHO, w składzie szczepionek przeciw grypie na półkuli północnej znalazły się następujące podtypy i linie wirusa grypy: A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 – wirus podobny, A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) – wirus podobny, B/Colorado/06/2017 – wirus podobny (B/Victoria/2/87 lineage), a w szczepionkach czterowalentnych ponadto B/Phuket/3073/2013 – wirus podobny (B/Yamagata/16/88 lineage) [4, 18]. Ze względu na porównywalny profil bezpieczeństwa i immunogenności szczepionki podjednostkowe oraz z rozszczepionym wirionem uznawane są za równocenne.

WSKAZANIA I PRZECIWSKAZANIA DO SZCZEPIENIA PRZECIW GRYPIE

Zgodnie z wytycznymi polskimi i międzynarodowymi wykonanie szczepień przeciw grypie jest zalecane

u pacjentów od ukończenia 6. miesiąca życia, choć występują różnice w zakresie rejestracji poszczególnych szczepionek w różnych grupach wiekowych, co jest opisane w charakterystyce produktu leczniczego. Szczepienie jest zalecane u wszystkich osób, które nie mają przeciwwskazań medycznych do jego wykonania, a chcą uniknąć zachorowania i powikłań z nim związanych. Grupy priorytetowe, u których szczególnie zalecane jest wykonanie szczepień, to tzw. grupy ryzyka ciężkiego i powikłanego przebiegu choroby (wskaźania kliniczne) oraz grupy osób, u których należy wykonać szczepienie ze względu na charakter wykonywanej pracy – tzw. wskazania epidemiologiczne (Tabela 1) [4, 9].

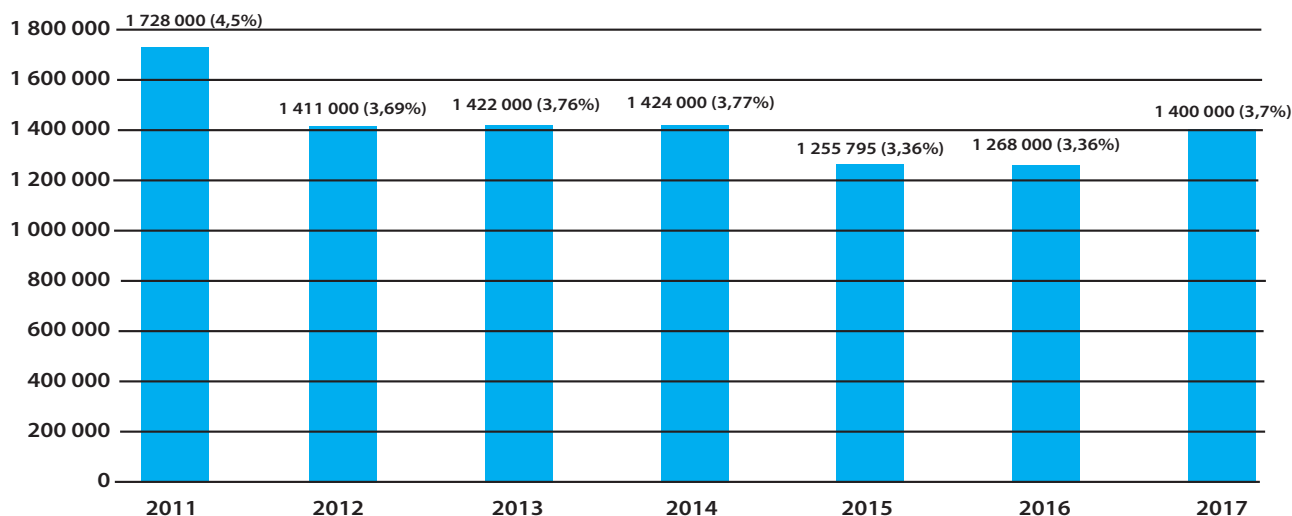
Przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie to: poważna reakcja anafilaktyczna po wcześniejszym podaniu szczepionki, ostra infekcja, zaostrzenie choroby przewlekłej, wystąpienie zespołu Guillaina-Barrégo w ciągu 6 tygodni od poprzedniego szczepienia [4, 8].

SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIONEK PRZECIW GRYPIE

Skuteczność szczepionek określa się w oparciu o wymagania Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Human Medicinal Products – CHMP), oceniając zmiany średniej geometrycznej miana przeciwciał (ang. geometric mean titers – GMT) za pomocą wskaźników, takich jak: wskaźnik przyrostu miana przeciwciał (który powinien wynosić $\geq 2,5$ dla immunokompetentnych osób w wieku 18–60 lat), wskaźnik ochrony, czyli odsetek osób wykazujących poziom przeciwciał w mianie $\geq 1:40$ (zalecana wartość wynosi $\geq 70\%$ dla immunokompetentnych osób w wieku 18–60 lat) oraz współczynnik odpowiedzi/serokonwersji, czyli odsetek osób wykazujących co najmniej czterokrotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu (wymagana wartość $\geq 40\%$ dla immunokompetentnych osób w wieku 18–60 lat) [1, 2, 17].

Zgodnie z zestawieniem WHO dotyczącym immunogenności i skuteczności szczepionek przeciwko grypie, stworzonym w oparciu o badania interwencyjne i obserwacyjne prowadzone od lat 90. XX wieku, trójwalentne i czterowalentne inaktywowane szczepionki przeciwko grypie typu split i subunit charakteryzują się wysoką immunogennością – dotyczyło to podawania zarówno standardowej dawki szczepionki (15 μg), jak i dawki zredukowanej (6 lub 7,5 μg) oraz dawki wysokiej (60 μg). Wyniki badań wskazują także na fakt, iż podanie szczepionki przeciwko grypie głęboko podskórnie jest równie immunogenne, jak podanie domięśniowe. Ujęte w zestawieniu WHO badania potwierdziły immunogenność szczepionek w wybranych szczególnych grupach pacjentów: kobiet w ciąży i w okresie połogu, dzieci i dorosłych, pacjentów onkologicznych z immunosupresją, pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi (takimi jak: choroby zapalne

- ! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.



Ryc. 2. Liczba podanych dawek szczepionki przeciw grypie oraz odsetek zaszczepionej populacji generalnej w Polsce w latach 2011–2017. Opracowano według [1].

jelit, toczeń trzewny układu, reumatoidalne zapalenie stawów, atopowe zapalenie skóry), nosiciele wirusa HIV, chorych z marskością wątroby, chorobami układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego, jak i u pacjentów po przeszczepieniu narządu [1, 19]. Wyzwaniem nadal pozostaje skuteczny dobór składu szczepionki w stosunku do aktualnie krążących typów, podtypów i linii wirusa grypy, niemniej nawet w przypadku gorszego doboru składu szczepionki (wynikającego ze zjawiska tzw. przesunięcia antygenowego (drift) wirusów) obserwowano 20% skuteczność, zwłaszcza krzyżową w przypadku wirusów grypy typu B [3, 15].

BEZPIECZEŃSTWO SZCZEPIONEK PRZECIW GRYPIE

Inaktywowane szczepionki przeciw grypie są uznawane za jedne z najbezpieczniejszych preparatów. Niepożądane odczyny poszczepienne występują rzadko i mają charakter samoograniczający się, są to najczęściej łagodne odczyny miejscowe (ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu iniekcji) oraz łagodne odczyny ogólne (stan podgorączkowy, objawy grypopodobne) [2, 4]. O bezpieczeństwie inaktywowanych szczepionek przeciw grypie świadczy też fakt, iż zaleca się ich wykonanie u kobiet w ciąży, w każdym trymestrze ciąży [13]. Wykonanie szczepienia przeciw grypie u ciężarnych jest bezpieczne zarówno dla samych pacjentek, jak i dla płodów, nie zwiększa ryzyka porodu przedwczesnego, poronienia, obumarcia płodu czy rozwiązania ciąży drogą cięcia cesarskiego. Prawdopodobieństwo rozwoju zespołu Guillaina-Barrégo po szczepieniu przeciw grypie jest porównywalne jak w grupie otrzymującej placebo [10].

POWSZECHNOŚĆ SZCZEPIEŃ PRZECIW GRYPIE

Szczepienia przeciwko grypie są zbyt mało rozpowszechnione w populacji polskiej; w sezonie 2017/2018 zaszczepiło się zaledwie 3,7% Polaków i jest to poziom obserwowany od lat, pomimo jednych z najlepiej opracowanych i najszerzych wytycznych, ujętych w polskim Programie Szczepień Ochronnych (Ryc. 2) [5, 16]. Najwyższa wyszczepialność jest raportowana w populacji polskich seniorów (14%), co może wynikać z faktu, iż od 2018 roku szczepionka jest w 50% refundowana dla osób powyżej 65. roku życia, natomiast wcześniej była oferowana seniorom bezpłatnie przez wiele samorządów [12]. Bardzo niskie wskaźniki wyszczepialności obserwowane są u dzieci do 5. roku życia (1–2%) oraz wśród personelu medycznego (6%). Raportowany w Polsce poziom wyszczepienia przeciw grypie w populacji generalnej i w grupach ryzyka jest na bardzo niskim poziomie, znacznie odbiegającym od zalecanego przez WHO (dla grup ryzyka i seniorów zalecany poziom wyszczepialności wynosi 75%) [1, 18].

PODSUMOWANIE

Aktualnie przeciwko grypie rekomendowane są szczepionki czterowalentne, zarówno z rozszczepionym wirionem, jak i podjednostkowe, zapewniające w porównaniu do szczepionek trójwalentnych szerszą ochronę przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

Konieczne jest podjęcie działań edukacyjnych i informacyjnych mających na celu popularyzację korzyści ze szczepień przeciw grypie – zarówno u dzieci, jak i dorosłych, zdrowych i z grup ryzyka.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

PIŚMIENNICTWO

1. Antczak A, Jahnz-Różyk K, Krzywański J et al. Rekomendacje ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy dotyczące profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2017/2018. Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy (online) 2017; http://opzg.cn-panel.pl/resources/dokumenty/poradnik_2017_aktualizacja.pdf
2. Brydak LB. Grypa. Pandemia Grypy – Mit czy Realne Zagrożenie? Oficyna Wydawnicza Rytm, Warszawa, 2008.
3. Flannery B, Chung JR, Belongia EA et al. Interim estimates of 2017–18 seasonal influenza vaccine effectiveness – United States, February 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(6):180–185.
4. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2018–19 influenza season. *MMWR Recomm Rep* 2018;67(3):1–20.
5. Ile osób zaszczepiło się przeciw grypie w sezonie 2017/2018? Szczepienia (online); <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/10>
6. Jak wiele zachorowań na grypę występuje w Polsce? Szczepienia (online); <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/3/#jak-wiele-zachorowan-na-grype-wystepuje-w-polsce>
7. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 25 października 2018 roku w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2019.
8. Kto nie powinien być szczepiony przeciw grypie? Szczepienia (online); <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/5/#kto-nie-powinien-byc-zaszczepiony-przeciw-grypie>
9. Majewska M. Szczepionki na grypę 2018/2019. Rekomendacje szczepień przeciw grypie w sezonie 2018/2019. *Poradnik Zdrowie* (online) 2018; <https://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/choroby-zakazne/szczepionki-na-grype-2016-2017-rekomendacje-szczepien-aa-Sgit-zPQq-PRQo.html>
10. Martín Arias LH, Sanz R, Sáinz M, Treceño C, Carvajal A. Guillain-Barré syndrome and influenza vaccines: a meta-analysis. *Vaccine* 2015;33(31):3773–3778.
11. Nitsch-Osuch A, Woźniak Kosek A, Brydak LB. Vaccination against influenza in pregnant women – safety and effectiveness. *Ginekol Pol* 2013;84(1):56–61.
12. Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy; Central and Eastern Society of Technology Assessment in Health Care. Programy zdrowotne. Profilaktyka grypy (online); https://www.ceestahc.org/pliki/nasze_publicacje/programy_zdrowotne/profilaktyka_grypy_2017.pdf
13. Państwowy Zakład Higieny. Meldunki epidemiologiczne. PZH (online); http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
14. Rejestr Produktów Leczniczych; <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl>
15. Skowronski DM, Chambers C, De Serres G et al. Early season co-circulation of influenza A(H3N2) and B(Yamagata): interim estimates of 2017/18 vaccine effectiveness, Canada, January 2018. *Euro Surveill* 2018;23(5).
16. Stanowisko Zgromadzenia Ogólnego Polskiej Akademii Nauk w sprawie szczepień ochronnych. *Nauka Online* (2016); <http://www.naukaonline.pl/news/item/3077-szczepienia-w-academii>
17. Vajo Z, Tamas F, Jankovics I. A reduced-dose seasonal trivalent influenza vaccine is safe and immunogenic in adult and elderly patients in a randomized controlled trial. *Clin Vaccine Immunol* 2012;19(3):313–318.
18. World Health Organization. Influenza (seasonal). WHO (online) 2018; [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
19. World Health Organization. Tables on clinical evaluation of influenza vaccines. WHO (online); https://www.who.int/immunization/diseases/influenza/clinical_evaluation_tables/en/