

Zapobieganie krztuścowi noworodków przez szczepienie matek

Robert J. Stiller, MD

Kontrola nad krztuścem u noworodków może zostać osiągnięta przez szczepienie przeciw krztuścowi matek, a tym samym wzmocnienie ochrony po urodzeniu.

Wmiarę upływu czasu zmieniają się strategie postępowania położników stosowane w zapobieganiu zakażeniom okołoporodowym. Przyznanie, że takie zakażenia, jak kiła lub różyczka u matki mogą spowodować chorobę u płodu i noworodka, skłoniło do udoskonalenia leczenia odpowiednimi antybiotykami i wprowadzenia szczepień przyszłych matek, co z kolei wpłynęło na poprawę wyników opieki okołoporodowej.

W przypadku wielu zakażeń, np. zachorowań wywołanych przez nowego wirusa grypy H1N1 w 2009 roku, do szczepienia matki skłania głównie obawa przed chorobą u niej samej. Ostatnie badania sugerują jednak, że szczepienie matki często chroni przed ciężką chorobą nie tylko ją, ale także płód i noworodka, dzięki przełożątkowej transmisji przeciwciał ochronnych oraz ochronie przed chorobą osób sprawujących opiekę nad dzieckiem.¹ Jest to koncepcja kokonu immunologicznego: jeśli opiekunowie nie chorują, np. na grype, prawdopodobieństwo zachorowania niemowlęcia jest znacznie mniejsze.

Krztusiec (koklusz) jest bardzo zakaźną, głównie dziecięcą, chorobą bakteryjną wywoływaną przez *Bor-*

detella pertussis, pałeczkę Gram-ujemną.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) podaje, że w Stanach Zjednoczonych częstość występowania krztuśca stale się zwiększa (rycina). Liczba zgłoszonych przypadków wzrosła od 1010 w 1976 roku do 11 647 w 2003 roku, ze znacznym udziałem zachorowań nastolatków.^{2,3} U niemowląt w wieku do 4 miesięcy zapadalność na krztusiec wzrosła z 63,4/100 000 w latach 80. do 88,7/100 000 w latach 90. XX wieku.⁴ W latach 2001-2003 zapadalność na krztusiec wśród dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy wynosiła 98,2/100 000.²

Kalifornia znalazła się wśród stanów, które w 2010 roku odnotowały znaczny wzrost liczby potwierdzonych i podejrzewanych przypadków krztuśca. Zgłoszono tam 8383 zachorowań, w większości u niemowląt, 10 dzieci zmarło.⁵

Najważniejszym czynnikiem zapobiegania chorobie u noworodków i niemowląt jest ochrona matek, pozostałych członków rodziny oraz innych opiekunów przed krztuścem. W jednym z badań stwierdzono, że w przypadku zidentyfikowanego źródła zakażenia niemowlęcia w 32% były nim matki, a w 43% inni członkowie rodziny.⁶

Przebieg kliniczny i leczenie

Bordetella pertussis powoduje chorobę przez wytwarzanie toksyn, które uszkadzają nabłonek oddechowy. Krztusiec przenosi się drogą kropelko-

wą i jest bardzo zakaźną chorobą, a prawdopodobieństwo zakażenia wynosi 80-90%.⁷ Okres wylegania trwa około 7-10 dni.⁸

W krztuścu wyróżnia się trzy stadia kliniczne. Stadium nieżytowe trwa 1-2 tygodnie i objawia się zapaleniem spojówek, kichaniem, wodnistym katarzem oraz kaszlem. Stadium kaszlu napadowego może trwać 4-6 tygodni. Występują napady kaszlu, często na tyle silne, że może im towarzyszyć nietrzymanie stolca i wymioty. Wymioty kończące napad kaszlu uważa się za objaw charakterystyczny dla tego stadium. Ostatnie jest stadium zdrowienia, które trwa około 6 tygodni. W stadium nieżytowym oraz kaszlu napadowego kontakt z chorym w wysokim stopniu naraża na zakażenie. Nieswoiste objawy krztuśca, zwłaszcza w początkowym okresie, mogą sprzyjać myśleniu choroby z innymi zakażeniami górnych dróg oddechowych, utrudniając rozpoznanie i opóźniając włączenie właściwego leczenia.

Diagnostyka krztuśca opiera się na badaniach laboratoryjnych wymagających wymazów z nosogardła na posiew, oznaczania metodą bezpośredniej fluorescencji czy badania metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (polimerase chain reaction, PCR). Czułość laboratoryjnych metod wykrywania maleje wraz z czasem trwania objawów, a także na skutek wcześniejszego stosowania antybiotyków.^{7,8}

Preferowanymi antybiotykami w ekspozycyjnej profilaktyce i leczeniu krztuśca są makrolidy (erytromycyna, azytromycyna, klarytromycyna).⁹ U do-

Dr Stiller, chief, section of maternal-fetal medicine, vice chair, department of obstetrics and gynecology, Bridgeport Hospital Yale-New Haven Health System, Bridgeport, Connecticut, associate clinical professor of obstetrics and gynecology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut. Dr Stiller deklaruje brak powiązań finansowych dotyczących szczepionek omówionych w artykule.

rosłych zaleca się stosowanie zarówno leczniczo, jak i profilaktycznie azytromycyny w dawce doustnej 500 mg pierwszego dnia i 250 mg przez kolejne 4 dni lub trimetoprimu-sulfametoksazolu (TMP-SMX) dwa razy na dobę przez 14 dni. Szczególnie polecana jest azytromycyna ze względu na łatwość stosowania i dobrą tolerancję.

Krztusiec u noworodków i małych dzieci wiąże się ze znaczną chorobowością i śmiertelnością. Najwyższy wskaźnik hospitalizacji i zgonów z powodu krztuśca notuje się wśród dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy: 91% zgonów związanych z krztuścem dotyczy tej grupy wiekowej.² Wśród dorosłych u prawie 5% chorych może rozwinąć się zapalenie płuc, u 4% dojść do złamania żebra przy kaszlu, a około 3% nastolatków i dorosłych we wszystkich grupach wiekowych może wymagać hospitalizacji.^{8,10}

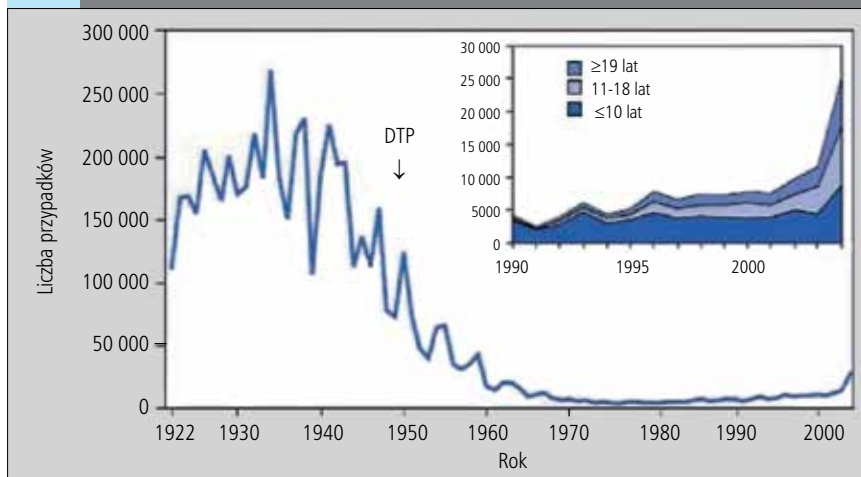
Utrata z czasem skuteczności szczepień wykonanych w dzieciństwie

Wcześniej eksperci uważali, że odporność na krztusiec, nabyta naturalnie lub w wyniku szczepienia DTP/Tdap w wieku 2, 4, 6, 15-18 miesięcy i 4-6 lat, utrzymuje się przez całe życie.¹¹ Przeprowadzone ostatnio badanie wykazało jednak, że odporność nabyta naturalnie zanika po 7-20 latach, a nabyta w wyniku szczepienia utrzymuje się zaledwie 4-12 lat.¹² To właśnie, w połączeniu z lepszą diagnostyką i zgłaszalnością choroby, odpowiada za znaczny wzrost liczby przypadków krztuśca.

W 2005 roku US Food and Drug Administration (FDA) dała zielone światło dla rejestracji do stosowania u nastolatków i dorosłych dwóch adsorbowanych szczepionek zawierających toksoid tężcowy, zredukowaną ilość toksoidu błoniczego i bezkomórkową składową krztuścową.^{13,14}

Począwszy od 2006 roku, wobec wzrostu liczby zachorowań na krztusiec i opracowania bezpieczniejszej szczepionki dla nastolatków i dorosłych, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) przy CDC wprowadził znaczące zmiany w reko-

RYCINA. Liczba zgłoszonych rocznie przypadków krztuśca – Stany Zjednoczone, lata 1922-2004



Źródło: 1950-2004, National Notifiable Diseases Surveillance System oraz 1922-1949 bierne raportowanie Public Health Service. Przedruk za zgodą Centers for Disease Control and Prevention³

mendacjach dotyczących szczepień przeciw krztuścowi u nastolatków, dorosłych, pracowników ochrony zdrowia oraz ciężarnych.^{8,15,16}

W 2009 roku American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) poparło te zalecenia.¹⁷

Rekomendacje ACIP/CDC:

- Nastolatki w wieku 11-18 lat, które nie były szczepione Tdap, powinny otrzymać pojedynczą dawkę.^{8,15} Eksperti proponują przynajmniej 5-letni odstęp od ostatniego szczepienia przeciw błonicy i tężcowi w celu zminimalizowania ryzyka miejscowych i ogólnych reakcji na te antygeny, ale przerwa może być krótsza.¹⁸⁻²⁰
- Dorosłe kobiety, które nie otrzymały wcześniej Tdap lub dawki przypominającej szczepionki przeciw błonicy i tężcowi w ciągu ostatnich 2 lat, powinny być szczepione Tdap przed zajściem w ciążę.⁸
- Ciężarne, które nie były wcześniej szczepione Tdap, powinny otrzymać Tdap jak najszybciej po porodzie, najlepiej przed wypisaniem ze szpitala, aby zapewnić ochronę przed zakażeniem nie tylko im, ale również ich dzieciom (zobacz „Szczepienie Tdap jest niezbędne”). Dawka Tdap, jeśli istnieją wskazania, może być podana bez względu

na czas, który minął od ostatniego szczepienia Td.²⁰

- Pracownicy ochrony zdrowia, zwłaszcza jeśli mają bezpośredni kontakt z niemowlętami, oraz członkowie rodzin, w których jest noworodek (ojcowie, rodzeństwo, dziadkowie), powinni być szczepieni przeciw krztuścowi.⁸

- Według rekomendacji CDC i ACOG szczepionka jest bezpieczna u kobiet karmiących piersią.

Szczepionka Tdap jest przeciwskazana u kobiet z obciążonym wywiadem: silną alergią na którykolwiek ze składników szczepionki lub encefalopatią w ciągu 7 dni od szczepienia przeciw krztuścowi.^{18,19} Lekarz powinien starannie rozważyć ryzyko i korzyści związane ze szczepieniem Tdap u osób, które: mają zespół Guillaina-Barrego w wywiadzie, zachorowały na krztusiec w ciągu 6 tygodni po wcześniejszym szczepieniu, są w trakcie ostrej choroby o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, po wcześniejszym szczepieniu Td wystąpiła reakcja Arthusa oraz cierpią na niestabilną chorobę neurologiczną.^{18,19}

W pewnych okolicznościach, np. w przypadku kobiet żyjących w społeczności, w której występują zachorowania na krztusiec, można rozważyć szczepienie Tdap w czasie ciąży.¹⁶

Kluczowe zagadnienia

- Zaleca się 5-letni odstęp między szczepieniami Tdap.
- Decyzja o podaniu Tdap u kobiet rozpoczynających drugi trymestr ciąży jest dyskusyjna.
- Pracownicy ochrony zdrowia, którzy mają bezpośredni kontakt z niemowlętami oraz członkowie rodzin, w których są niemowlęta, powinni być szczepieni Tdap.

Trwa jednak spór, czy ciężarna powinna być szczepiona w drugim czy w trzecim trymestrze ciąży. Badania wykazały, że w przypadku szczepienia ciężarnych przeciwko grypie dzieci przed urodzeniem biernie otrzymują przeciwciała przez łożysko.¹ Szczepienie matek w czasie ciąży przeciw krztuścowi mogłoby zapewnić ochronę noworodkom, zanim po szczepieniu Tdap w okresie niemowlęcym wytworzy się odporność (w wieku około 6 miesięcy). Ekspertki nie są pewni, czy biernie otrzymane przeciwciała krztuścowe nie kolidują z właściwym czynnikiem uodpornieniem niemowląt.¹⁶ W 2008 roku CDC podało, że do szpitala dziecięcego w Teksasie przyjęto 6 niemowląt chorych na krztusiec.²¹ Wszystkie te dzieci w okresie noworodkowym pozostawały pod opieką osoby z personelu medycznego, która miała objawy w postaci przewlekłego kaszlu, wymiotów po kaszlu oraz duszności i u której następnie potwierdzono krztusiec. Później okazało się, że łącznie 11 niemowląt, które były pod opieką tej osoby, było hospitalizowanych z powodu krztuśca. W trakcie choroby ta osoba opiekowała się 113 niemowlętami, co oznacza, że zachorowało 9,7%. Żadne z dzieci nie zmarło, ale 5 z nich wymagało przyjęcia na oddział intensywnej opieki. Doniesienie to potwierdza potrzebę szczepienia personelu medycznego przeciwko krztuścowi.

Wprowadzenie nowej praktyki w szpitalu, np. szczepienia przeciw krztuścowi kobiet po porodzie, jest wyzwaniem. Steele opisał swoje doświadczenia we wprowadzaniu stałego

zlecenia szczepień przeciw krztuścowi po porodzie i zwrócił uwagę na pewne aspekty logistyczne z tym związane: potrzebę edukacji lekarzy i pielęgniarek na temat szczepienia przeciw krztuścowi, ustalenie wiarygodnej historii szczepień pacjentek, stworzenie systemu przypomnień w przypadku pacjentek, które chcą rozważyć lub odrzucić szczepienie.²²

Podsumowanie

Reasumując, proponowane są następujące środki w celu rozwinięcia strategii skutecznych szczepień przeciw krztuścowi:

- Edukowanie położników na temat objawów krztuśca i malejącej odporności w populacji nastolatków i dorosłych.
- Szczepienie przeciw krztuścowi personelu medycznego, zwłaszcza osób mających bezpośredni kontakt z ciężarnymi i noworodkami.
- Pozyskiwanie poparcia pediatrów i wspólne uświadamianie ciężarnym i tym kobietom, które jeszcze nie są w ciąży, ryzyka zachorowania na krztusiec oraz korzyści ze szczepienia ich oraz wszystkich osób mających bezpośredni kontakt z dziećmi w pierwszym roku życia.
- Zaopatrzenie gabinetu w szczepionki Tdap lub ustalenie adresu punktu szczepień, gdzie można kierować pacjentów.
- Wprowadzenie w szpitalu systemu zapewniającego przed wypisaniem do domu szczepienie Tdap wybranych kobiet po porodzie, np. przez wprowadzenie stałego zlecenia.
- Jeśli pacjentki lub pracownicy medyczni odmawiają szczepienia, powinni podpisać formularz odmowy, aby zminimalizować ryzyko konsekwencji medyczno-prawnych dla szpitala w przypadku zdarzenia, któremu można było zapobiec.

Contemporary OB/GYN, Vol. 56, No. 3, March 2011, p. 38. Preventing neonatal pertussis through maternal immunization.

PIŚMIENNICTWO

1. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza vaccine in mothers and infants. *New Engl J Med*. 2008;359(15):1555-1564.

2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis—United States, 2001–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54(50):1283-1286.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis—United States, 1997–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(4):73-76.
4. Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, Bisgard KM, Tate JE, Murphy TV. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980–1999. *JAMA*. 2003;290(22):2968-2975.
5. <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Documents/PertussisReport2011-01-07.pdf>. Accessed January 26, 2011.
6. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al. Infant per pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(11):985-989.
7. Long SS, Edwards KM. Bordetella pertussis (pertussis) and other species. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2008:858-866.
8. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-17):1-37.
9. Tiwari T, Murphy TV, Moran J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-14):1-16.
10. De Serres G, Shadmani R, Duval B, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis*. 2000; 182(1):174-179.
11. http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/downloads/child/2010/10_0-6yrs-schedule-bw.pdf. Accessed February 1, 2011.
12. Wendelboe AM, Van Rie, A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S58-S61.
13. US Food and Drug Administration. May 3, 2005 Approval Letter-Boostrix. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm172933.htm>. Accessed February 4, 2011.
14. US Food and Drug Administration. June 10, 2005. Approval Letter-Adacel. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm142777.htm>. Accessed February 4, 2011.
15. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-3):1-34.
16. Murphy TV, Slade BA, Broder KR, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-4):1-51.
17. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 438: Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. *Obstet Gynecol*. 2009;114(2 Pt 1):398-400.
18. Adacel [package insert]. Toronto, Ontario, Canada: Sanofi Pasteur; 2010.
19. Boostrix [package insert]. Rixensart, Belgium: GlaxoSmithKline Biologicals; 2011.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(1):13-15.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospital-acquired pertussis among newborns—Texas, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(22):600-603.
22. Steele RW. Protection of nonimmunized infants against pertussis: initiating inpatient standing orders for postpartum vaccination. *Profiles in Vaccine Management*. 2008; 1(1):7-12.

Szczepienie Tdap jest niezbędne

Stanley A. Gall, MD

Przestawiony artykuł jest prowokacyjny i stanowi wyzwanie w stosunku do obecnych wytycznych Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).

Potrzeba szczepienia matek wynika z obecnej epidemii krztuśca w wielu stanach, na czele z Kalifornią, Michigan i Ohio. Obciążenia związane z krztuścem, hospitalizacje i zgony dotyczą głównie niemowląt, zwłaszcza w pierwszych 3 miesiącach życia.

Obecna epidemia krztuśca osiągnęła w Kalifornii w 2010 roku liczbę 8383 potwierdzonych przypadków i zapadalność 21,4/100 000 – jest to największa liczba przypadków od 1947 roku (9394). Co istotniejsze, odnotowano 10 zgonów niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy, śmiertelność wyniosła 1,4%.¹

W badaniu oceniającym częstość hospitalizacji i powikłań krztuśca u niemowląt wykazano, że wskaźnik hospitalizacji wyniósł 62,8%, występowania bezdechu – 55,8%, a śmiertelności – 0,8%. Kiedy badacze próbowali określić źródło zakażenia *Bordetella pertussis* niemowląt, w ponad dwóch trzecich przypadków nie wykryto osoby zakażonej, a tylko w 24% przypadków zakażona była matka, ojciec lub dziadkowie.²

Mimo tych danych ACIP zaleca, aby ciężarne oraz ich otoczenie, rodzi-

na i przyjaciele, zostali zaszczepieni przeciwko tężcowi, błonicy i krztuścowi (Tdap) po urodzeniu się dziecka w celu zmniejszenia ryzyka kontaktu noworodka z osobą, która może być zakażona *B. pertussis*. Zalecenia te są wdrażane wyjątkowo opornie.

Wydawałoby się, że logiczne jest szczepienie Tdap ciężarnej w drugim lub trzecim trymestrze ciąży i oczekiwanie, że powstałe przeciwciała krztuścowe przejdą przez łożysko i będą chronić niemowlę, podobnie jak przeciwciała grypowe. Chociaż ACIP woli szczepienie Tdap w okresie poporodowym, stwierdza, że szczepić można także w przypadku epidemii lub nagłych przypadków.

Głównym problemem członków ACIP jest stwierdzenie, czy biernie nabyte przeciwciała odmatczyne kolidują ze szczepieniem niemowlęcia. Englund i wsp. nie wykazali, aby matczyne przeciwciała przeciw toksynie krztuścowej kolidowały z czynnym uodpornieniem niemowlęcia, kiedy szczepionka acelularna podawana jest według zwykłego schematu.³ Healy i wsp. wykazali, że w momencie porodu stężenie przeciwciał IgG przeciw toksynie krztuścowej, hemaglutyninie włóknikowej i białkom fimbrii są bardzo małe u matek nieszczepionych. Chociaż przezłożyskowy transport przeciwciał krztuścowych jest jak najbardziej prawidłowy, ich szybki zanik sprawia, że noworodki są w małym stopniu chronione.⁴ Gall i wsp. wykazali, że na skutek szczepienia Tdap w drugim lub trzecim trymestrze ciąży gwałtownie wzrasta stężenie

przeciwciał krztuścowych u matki i we krwi pępowinowej w porównaniu z grupą kontrolną, która nie otrzymała Tdap.⁵

Obecnie California Department of Public Health oraz American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) zalecają szczepienie Tdap przed ciążą, w trakcie ciąży lub po porodzie. ACIP rekomenduje szczepienie Tdap bez względu na odstęp czasowy od szczepienia Td w celu zwiększenia odsetka szczepionych. Wykazano, że Tdap ma doskonały profil bezpieczeństwa.

Podanie Tdap ciężarnym w drugim lub trzecim trymestrze ciąży jest skuteczne i bezpieczne. Jeśli szczepienie Tdap nie będzie energicznie wprowadzane, nadal będą zdarzały się zgony wśród noworodków.

PIŚMIENICTWO

1. California Department of Public Health. Pertussis report (January 7, 2011). CDPH Web site. www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Documents/PertussisReport2011-01-07.pdf. Accessed January 31, 2011.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing tetanus, diphtheria and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 2006;55(RR-17):1-33.
3. Englund JA, Anderson EL, Reed GF, et al. The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics*. 1995;96(3 Pt 2):580-584.
4. Healy CM, Munoz FM, Rench MA, Halasa NB, Edwards KM, Baker CJ. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord and infant serum. *J Infect Dis*. 2004;190(2):335-340.
5. Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanusdiphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jan 26. [Epub ahead of print].

Dr Gall, professor of obstetrics, gynecology, and women's health, University of Louisville School of Medicine, Kentucky. Dr Gall deklaruje brak powiązań finansowych dotyczących szczepionek omówionych w artykule.