

RADA NAUKOWA DZIAŁU



Mgr farm.
Ewa Kamińska

Szczepionka przeciwko grypie najważniejszym czynnikiem zapobiegania chorobie i jej powikłaniom (z uwzględnieniem wirusa pandemicznego A/H1N1 2009)

Paweł Grzesiowski

Przychodnia Szczepień Ochronnych
i Centrum Medycyny Podróży,
Warszawa, Fundacja Instytut
Profilaktyki Zakażeń,
Warszawa
e-mail: paolo@fipz.edu.pl

Wprowadzenie

Wiosną 2009 r., kiedy w Ameryce Północnej zarejestrowano pojawienie się nowego podtypu wirusa grypy A/H1N1 (A/California/7/2009), nie przewidywano, że w ciągu dwóch miesięcy wywoła on pierwszą pandemię w XXI wieku. Pierwsza fala pandemiczna spowodowała ponad 18 500 potwierdzonych laboratoryjnie zgonów, ogólny wskaźnik śmiertelności wśród przypadków objawowych zachorowań wyniósł ok. 5/100 000 osób, a wskaźnik hospitalizacji ok. 13/1000 zakażonych.

Wirus grypy sezonowej i pandemicznej

Coroczne epidemie grypy, jednego z najczęściej występujących wirusowych zakażeń układu oddechowego u ludzi, są wywoływane przede wszystkim przez wirusy grypy podtypu A, rzadziej podtypu B. Najistotniejszymi antygenami wirusowymi, odgrywającymi wiodącą rolę w patofizjologii zakażenia, są hemaglutynina i neuraminidaza. Molekularna analiza sekwencji aminokwasowej hemaglutyniny wirusa pandemicznego wykazała 99,7% zgodności z hemaglutyniną wirusa, który wywołał trzy pandemie w XX w.: w latach 1918-19, 1957-58 oraz w 1976 r. Dla porównania, molekularna zgodność cząsteczki hemaglutyniny wirusa grypy sezonowej wykazuje jedynie 20% zgodności z wirusem pandemicznym. Mechanizm ponownego pojawienia się po ponad 50 latach wirusa pandemicznego nie został dotychczas wyjaśniony.

Z klinicznego punktu widzenia zasadnicze znaczenie ma miejsce wiązania wirusa w układzie oddechowym. Wirusy grypy sezonowej przyłączają się do kwasu sialowego w miejscach 2' 3' komórek nabłonka oddechowego górnych dróg oddechowych, co sprawia, że wywołane przez nie zakażenia przebiegają zwykle w postaci wysiękowego zapalenia błony śluzowej gardła, nosa, tchawicy. U osób z grup ryzyka największe znaczenie mają nadkażenia bakteryjne w obrębie górnych i dolnych dróg oddechowych.

Wirus pandemiczny z 2009 r., podobnie jak wirusy grypy ptasiej, ma zdolność jednoczesnej inwazji zarówno górnego, jak i dolnego odcinka układu oddechowego. Bezpośrednia inwazja wirusa grypy w obszarze drobnych oskrzelików i pęcherzyków płucnych powoduje masowe zmiany martwiczo-krwotoczne i zapalne, co wywołuje zaburzenia wymiany gazowej w płucach, a także zwiększa ryzyko nadkażenia bakteryjnego wywołanego głównie przez pneumokoki, gronkowce i pałeczki Gram-ujemne. Wirusowe śródmiąższowe zapalenie płuc prowadzi zwykle do ostrej niewydolności oddechowej, która wymaga mechanicznej wentylacji, a w najcięższych przypadkach – pozaustrojowej wymiany gazowej.

Mimo że wirulencja sezonowego i pandemicznego podtypu wirusa grypy jest zbliżona, w przypadku wirusa pandemicznego obserwuje się większą aktywność namnażania na różnych tkankach, jak również w nabłonku oddechowym w temperaturze 33°C. Opisano także przypadki wstrząsu wirusowego w postaci zespołu ostrej niewydolności wielonarządowej, prowadzącego do zgonu. Większość opisanych zgonów w przebiegu grypy wywołanej przez wirusa pandemicznego dotyczyła osób ze skrajnych grup wiekowych, tj. poniżej pierwszego roku życia oraz powyżej 65 lat. Najwyższy wskaźnik śmiertelności zaobserwowano w grupie wiekowej 18-64 lat wśród osób z przewlekłymi schorzeniami, głównie układu oddechowego. Około 30% zmarłych z powodu grypy nie wykazywało wcześniej żadnych istotnych odchyłań w stanie zdrowia. Badacze amerykańscy wykazali, że 75% osób zmarłych z powodu grypy pandemicznej miało przewlekłe schorzenia towarzyszące, w tym najczęściej układu oddechowego oraz otyłość patologiczną. Dodatkowo za istotny czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu grypy uznano ciążę. Większość hospitalizowanych ciężarnych była w II i III trymestrze ciąży, ale tylko u około 40% występowały dodatkowe czynniki ryzyka w postaci przewlekłych schorzeń towarzyszących. Spośród hospitalizowanych ciężarnych ok. 25% wymagało intensywnej terapii, a ok. 8% zmarło.

Aspekty immunologiczne odporności przeciwgrypowej

Neuraminidaza i hemaglutynina, ułatwiające przyłączenie cząsteczki wirusa do powierzchni zakażonej komórki, są antygenami stymulującymi powstawanie swoistych przeciwciał neutralizujących, z których zasadnicze znaczenie immunoprotekcyjne mają przeciwciała przeciw hemaglutyninie.

Antygenowe podobieństwo wirusa pandemicznego z 2009 r. do wirusów krążących w XX w. umożliwiło naukowcom określenie podatności w grupach osób, które zetknęły się w naturze z tymi wirusami. Stwierdzono ponad wszelką wątpliwość, że występuje indywidualna pamięć immunologiczna po kontakcie z wirusem. Potwierdzono istnienie tego zjawiska w badaniach serologicznych u osób

w wieku powyżej 60 lat, zaś w kohorcie osób w wieku 85-96 lat aż u 96% badanych stwierdzono krzyżowo reagujące przeciwciała z wirusem pandemicznym A/H1N1 2009, w tym u ponad 50% w wysokich mianach. W grupie osób w wieku 61-84 lat ten wskaźnik wahał się od 14 do 77%. U osób urodzonych po 1959 r. nie stwierdzano przeciwciał przeciw wirusowi pandemicznemu. Występowanie naturalnie wytworzonych swoistych przeciwciał przeciw wirusowi pandemicznemu świadczy o obecności klonów komórek B swoistych dla określonego podtypu hemaglutyniny wirusa grypy.

Nowoczesne strategie kontroli grypy

Aktualne strategie kontroli grypy u ludzi bazują na skutecznym systemie nadzoru epidemiologicznego i aktywnym monitorowaniu genetycznych zmian i tempa rozprzestrzeniania się wirusów grypy wśród ludzi i zwierząt. Strategie zapobiegania zachorowaniom i powikłaniom grypy obejmują szerokie stosowanie szczepionek przeciw grypie, wczesne wykrywanie zakażeń oraz racjonalną terapię lekami przeciwgrypowymi.

W uzasadnionych sytuacjach konieczne jest wczesne włączenie leków przeciwgrypowych oraz izolacja kropelkowo-kontaktowa chorego w celu przecięcia dróg transmisji wirusów. Leki przeciwgrypowe skuteczne wobec wirusa pandemicznego z 2009 r. to inhibitory neuraminidazy (oseltamiwir, zanamiwir), przy czym należy podkreślić, że ich skuteczność jest ściśle uzależniona od czasu rozpoczęcia leczenia. Po upływie 24 h od zachorowania skuteczność leczenia znacznie maleje, co potwierdzają obserwacje przypadków śmiertelnych i badania kliniczne.

Szczepionka przeciwko grypie

Najważniejszym elementem strategii kontroli grypy jest coroczne stosowanie szczepionek, stanowiących jedyną potwierdzoną naukowo metodę zapobiegania i zwalczania epidemii grypy sezonowej w populacjach osób narażonych. Jak wykazują opublikowane wyniki badań, około 70% osób zmarłych z powodu grypy podczas pierwszej fali pandemicznej w 2009 r. należało do grup ryzyka objętych rekomendacjami szczepień ochronnych przeciw grypie.

Ze względu na częstość mutacji zachodzących wśród wirusów grypy konieczne jest coroczne aktualizowanie składu szczepionek. Światowa sieć monitorowania grypy działa od ponad 50 lat pod patronatem WHO. Na podstawie danych zgromadzonych w ponad 100 laboratoriach na całym świecie dwa razy w roku (wiosną dla półkuli północnej oraz jesienią dla półkuli południowej) ustalany jest rekomendowany skład szczepionek przeciw grypie. Skład szczepionek na sezon 2011/2012 jest taki sam jak w poprzednim sezonie i obejmuje antygeny wirusa pandemicznego z 2009 r. oraz dwóch wirusów sezonowych:

- A/California/7/2009 (H1N1)-like virus (wirus pandemiczny)
 - A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus lub *A/Wisconsin/15/2009
 - B/Brisbane/60/2008-like virus
- Obecnie dostępne są w Polsce trzy rodzaje szczepionek:
- typu „split” (zawierające rozszczepiony wirion),
 - typu „sub-unit” (podjednostkowe, zawierające oczyszczone antygeny: neuraminidazę i hemaglutyninę),
 - typu wirosomalnego (zawierające zrekonstruowaną otoczkę wirusa oraz neuraminidazę i hemaglutyninę).

Wszystkie inaktywowane szczepionki przeciw grypowe są przygotowane w postaci roztworów gotowych do wstrzyknięcia i muszą być przechowywane w oryginalnym opakowaniu, chronione przed światłem, w temperaturze 2-8°C. Wszystkie inaktywowane szczepionki przeciw grypowe, jak wykazują badania kliniczne, mają zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa. Szczepionki typu „split” zawierają w swoim składzie, poza neuraminidazą i hemaglutyniną, resztkowe antygeny rdzeniowe wirusa, co może wpływać korzystnie na immunogenność, ale również zwiększać ich reaktogenność.

Skuteczność wszystkich typów szczepionek w zapobieganiu zachorowaniom na grypę jest porównywalna i wynosi ok. 70-90% u osób zdrowych w wieku poniżej 65 roku życia oraz 30-70% u osób w wieku powyżej 65 roku życia, pacjentów z towarzyszącymi chorobami przewlekłymi oraz u dzieci.

W Polsce aktualnie zarejestrowane są szczepionki inaktywowane z rozszczepionym wirionem (m.in. Vaxigrip, Fluarix, Begrivac), szczepionki podjednostkowe (m.in. Influvac, Fluvirin, Isiflu) oraz szczepionka o nowym składzie, oparta na wirusie wirusa grypy (Inflexal). W 2010 r. została dopuszczona do obrotu szczepionka typu „split” do stosowania śródskórnego u dorosłych (IDflu). Podanie szczepionki drogą śródskórną wykorzystuje zawarte w skórze komórki dendrytyczne, które mogą migrować bezpośrednio do węzłów chłonnych. Wykorzystanie skóry jako tkanki prezentującej antygen pozwala na uzyskanie wyższej immunogenności przy zmniejszeniu jednorazowej dawki szczepionki. Śródskórne podanie szczepionki jest szczególnie przydatne w szczepieniach osób ze zmniejszoną odpornością spowodowaną wiekiem, chorobami towarzyszącymi lub stosowanym leczeniem.

Dawkowanie szczepionek oraz schemat szczepienia zależy od wieku pacjenta. Zwykle dorośli i dzieci w wieku powyżej 6 lat otrzymują jedną dawkę, dzieci w wieku 4-6 lat także jedną dawkę, ale jeśli nie były uprzednio szczepione, należy podać drugą dawkę (0,5 ml) po 4-6 tygodniach. Dzieci po ukończeniu 6 miesiąca życia do ukończenia 3 roku życia otrzymują połowę dawki (0,25 ml), a jeśli nie były uprzednio szczepione, należy podać drugą dawkę 0,25 ml po 4-6 tygodniach. Szczepionki podaje się domięśniowo, głęboko podskórnym lub śródskórnym.

Wskazania do stosowania

Szczepionki zalecane są przede wszystkim dla osób z grup ryzyka medycznego i epidemiologicznego oraz dla wszystkich zainteresowanych profilaktyką pierwotną grypy. Według aktualnych wytycznych WHO w pierwszej kolejności należy realizować szczepienia przeciw grypie w niżej wymienionych populacjach.

1. Ze wskazań medycznych

- Zdrowe dzieci i młodzież w wieku od 6 miesięcy do 18 lat ze względu na ryzyko ciężkiego przebiegu lub powikłań grypy.
- Dzieci i młodzież (w wieku od 6 miesięcy do 18 lat) otrzymujący długotrwale preparaty kwasu acetylosalicylowego, ponieważ w przebiegu grypy znacząco wzrasta ryzyko wystąpienia zespołu Reye’a.
- Osoby w wieku 65 i więcej lat ze względu na zwiększoną częstość powikłań pogrypowych.
- Dzieci i dorośli, którzy wymagają częstych kontroli lekarskich lub pobytu w szpitalu, ze względu na ryzyko zaostrzenia choroby podstawowej i zwiększoną częstość powikłań pogrypowych.
- Dzieci i dorośli z przewlekłymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, zaburzeniami metabolicznymi, niewydolnością nerek, hemoglobinopatiami lub niedoborami odporności oraz osoby przed lub po przeszczepie ze względu na ryzyko zaostrzenia choroby podstawowej i zwiększoną częstość powikłań pogrypowych. Najnowsze badania kliniczne wskazują na szczególnie ważną rolę szczepień przeciw grypie u pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową i innymi chorobami sercowo-naczyniowymi. U chorych po zawale serca, stosujących szczepionki przeciwko grypie, względne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych zostało zredukowane o 75% w porównaniu z osobami nieszczepionymi (badanie FLUVAC).
- Pensjonariusze domów opieki, zakładów opiekuńczych i ośrodków dla przewlekle chorych (bez względu na wiek) z powodu zwiększonej częstości powikłań pogrypowych.
- Kobiety planujące ciążę w najbliższym sezonie grypowym oraz kobiety w ciąży – po rozważeniu potencjalnego ryzyka i korzyści – ze względu na większe zagrożenie dla płodu związane z zakażeniem wirusem grypy niż z podaniem inaktywowanej szczepionki przeciw grypie; karmienie piersią nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia przeciw grypie.

2. Ze wskazań epidemiologicznych

- Wszystkie osoby, które chcą ograniczyć ryzyko zachorowania lub przeniesienia zakażenia, szczególnie w wieku powyżej 50 lat.
- Personel medyczny i pomocniczy, przede wszystkim: lekarze, pielęgniarki, personel pomocniczy szpitali i otwartych zakładów opieki zdrowotnej, pielęgniarki środowiskowe, personel zespołów interwencyjnych (pogotowie ratunkowe, straż pożarna, policja, wojskowe służby interwencyjne), personel zakładów opieki długotermini-

nowej, domów opieki i rehabilitacji, pracownicy aptek otwartych, domów dziecka, żłobków i przedszkoli.

- Zdrowe osoby opiekujące się osobami z grup dużego ryzyka i członkowie ich rodzin, szczególnie opiekunowie i rodziny dzieci w wieku poniżej 6 miesiąca życia.
- Pracownicy służb publicznych i osoby mające kontakt z dużymi skupiskami ludzi (np. kierownicy komunikacji miejskiej, personel latający lub pływający, służby mundurowe, nauczyciele (w tym także przedszkolni), pracownicy handlu i usług itp.).

Przeciwwskazania i działania niepożądane

Przeciwwskazania do stosowania szczepionki przeciwgrypowej obejmują ciężką nadwrażliwość na substancję aktywną lub substancje pomocnicze, tj. białko jaja kurzego, formaldehyd, antybiotyki aminoglikozydowe.

Szczepienie należy odroczyć u osób gorączkujących lub z czynnym zakażeniem, jak również u pacjentów w okresie intensywnego leczenia immunosupresyjnego lub zaostrzenia choroby podstawowej. Szczepionki przeciw grypie mogą być podawane jednocześnie z innymi szczepionkami, nie wpływają również na metabolizm leków przyjmowanych długotrwale.

Działania niepożądane po podaniu szczepionki przeciw grypie to najczęściej przemijające i łagodne bóle głowy, mięśni, zwiększone pocenie, osłabienie, gorączka oraz zaczerwienienie i bolesność w miejscu wkłucia. Bezpośrednio po szczepieniu mogą wystąpić fałszywie dodatnie wyniki badań serologicznych w kierunku obecności wirusa HCV i HIV.

Zgodnie z dokumentacją rejestracyjną szczepionek przeciwgrypowych można je stosować u każdej osoby w wieku powyżej 6 miesięcy, o ile nie występują przeciwwskazania zdrowotne do szczepienia. Badania epidemiologiczne wykazały, że największe korzyści z zastosowania szczepionek przeciw grypie obserwuje się u pacjentów, u których występuje zagrożenie ciężkim przebiegiem choroby i powikłaniami, obejmującymi najczęściej bakteryjne zakażenia układu oddechowego (zapalenie oskrzeli, płuc, zatok, ucha środkowego), oraz zaostrzeniem choroby podstawowej. Optymalny termin realizacji kampanii szczepień przeciwko grypie w Polsce obejmuje okres od września do grudnia.

Podsumowanie

Mimo że pierwsze dwie fale pandemiczne mamy już za sobą, aktywność wirusa pandemicznego utrzymuje się na wysokim poziomie w różnych regionach świata, co wskazuje na ryzyko wystąpienia kolejnej fali pandemicznej w sezonie 2011/2012. Wirus pandemiczny podlega dalszym mutacjom, zmiany mogą dotyczyć zarówno większej stabilności w niższych temperaturach, jak i zwiększenia wirulencji oraz efektywności replikacji. Podczas fali pandemicznej możliwe jest występowanie dużych ognisk

zachorowań, przede wszystkim wśród dzieci i młodzieży. Możliwe jest również globalne rozprzestrzenienie się mutacji odpowiedzialnej za oporność wirusa grypy na oseltamiwir, tak jak to miało miejsce w poprzednich latach w odniesieniu do wirusów grypy sezonowej. Z tych względów konieczna jest szeroka kampania na rzecz stosowania szczepionek przeciw grypie, szczególnie u osób z grup ryzyka. Aktualne zalecenia światowych i krajowych ośrodków referencyjnych wskazują na szczególną wagę stosowania szczepień przeciwgrypowych u pracowników medycznych, takich jak lekarze, pielęgniarki, personel pomocniczy szpitali i otwartych zakładów opieki zdrowotnej, pielęgniarki środowiskowe, personel zespołów interwencyjnych, personel zakładów opieki długoterminowej, domów opieki i ośrodków rehabilitacji, domów dziecka, żłobków i przedszkoli, a także pracownicy aptek.

Zalecane piśmiennictwo

WHO: Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011-2012 northern hemisphere influenza season. http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommendations2011_12north/en/index/html

- WHO: Influenza A(H1N1) 2009 virus: current situation and post-pandemic recommendations. *Weekly Epidemiological Record* 2011; 86(8): 61-66.
- Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2008; issue 2 Art. No: CD004879.DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub.3.
- Donaldson L, Rutter P, Ellis B, et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ*. 2010;339:b5213.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Among Long-Term-Care Facility Residents Three States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(3):74-77.
- Ikonen N, Strengell M, Kinnunen L. High frequency of cross-reacting antibodies against 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus among the elderly in Finland. *Eurosurveillance*. 2010;15(5).
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C, Dooley L, Foxlee R. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2:CD001265.
- Ozgur S, Beyazova U, Kemaloglu YK, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine for prevention of otitis media in children. *Ped Infect Dis J*. 2006;25:401-404.
- Pearton M, Kang S, Song J, et al. Changes in human langerhans cells following intradermal injection of influenza virus-like particle vaccines. *PLoS One*. 2010;5(8):e12410.
- Tosh P, Jacobson R, Poland G. Influenza vaccines: from surveillance through production to protection. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3):257-273.

ciąg dalszy ze str. 70

3. Rodzice zgłosili się z 8-miesięcznym chłopcem żywionym mieszanką mleczną do swojego pediatry z powodu niepohamowanego płaczu dziecka występującego kilka razy w tygodniu. Niepokoi ich również zmniejszenie częstości wypróżnień u niemowlęcia. Dziecko przybiera na wadze, a podczas badania przedmiotowego nie stwierdzono u niego żadnych nieprawidłowości. Rodzice dziecka pytają o probiotyki dla syna, ponieważ chcieliby je u niego zastosować. Które z po-

niższych działań jest najwłaściwsze w następnym etapie postępowania?

- Potwierdzasz naukowo określoną zależność między florą bakteryjną jelita a jego prawidłowym funkcjonowaniem, ale zwracasz uwagę na zachowanie ostrożności ze względu na brak niepodważalnych dowodów naukowych wskazujących, że probiotyk może pomóc w ustąpieniu niepohamowanego płaczu u ich dziecka.
- Zgadzasz się z rodzicami i przepisujesz *Lactobacillus reuteri* z prze-

konaniem, że efekt placebo da czas jelitu na osiągnięcie dojrzałości.

- Cytujesz ostatnie doniesienia z piśmiennictwa wskazujące na korzystny wpływ probiotyków na łagodzenie niepohamowanego płaczu i przepisujesz *Lactobacillus reuteri*.
- Stwierdzasz, że dowody naukowe wskazują na to, iż probiotyki są tylko i wyłącznie jeszcze jedną chwilową modą.
- Ostrzegasz, że środki te mogą doprowadzić do rozwoju przewlekłej biegunki.

Prawidłowe odpowiedzi zamieszczono na str. 103