



Rekomendacje ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy dotyczące profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2017/2018

Autorzy opracowania

prof. dr hab. n. med. Adam Antczak

prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk

lek. med. Jarosław Krzywański

dr hab. n. med. Ernest Kuchar

dr hab. n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas

dr hab. n. med. Aneta Nitsch-Osuch

dr hab. med. Leszek Szenborn

prof. nadzw. UM we Wrocławiu

FLU FORUM 2017

DOROCZNA DEBATA EKSPERTÓW

Rekomendacje ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy dotyczące profilaktyki grypy w sezonie epidemicznym 2017/2018

Opracowane przez Radę Naukową Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy

Autorzy opracowania

prof. dr hab. n. med. Adam Antczak

prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk

lek. med. Jarosław Krzywański

dr hab. n. med. Ernest Kuchar

dr hab. n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas

dr hab. n. med. Aneta Nitsch-Osuch

dr hab. med. Leszek Szenborn, prof. nadzw. UM we Wrocławiu

Wydawca

Organizator Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy

Fundacja Nadzieja dla Zdrowia

ul. Czardasza 22A lok. 4

02-169 Warszawa

ISBN 978-83-944794-1-1

Wydanie I

Warszawa 2017

Spis treści

▶ List otwarty ekspertów	3
▶ Epidemiologia grypy w Polsce i na świecie	5
▶ Wirus grypy typu B	8
▶ Ewolucja szczepionek	11
▶ Rekomendacje dotyczące stosowania czterowalentnej szczepionki przeciw grypie na świecie	13
▶ Korzyści ze stosowania czterowalentnej szczepionki przeciw grypie (QIV) w świetle analiz farmakoekonomicznych	17
▶ Skuteczność szczepień przeciw grypie	21
▶ Bezpieczeństwo szczepień przeciw grypie	25
▶ Załącznik 1a: Epidemiologia – Grypa: zachorowania, hospitalizacje i zgony	29
▶ Załącznik 1b: Epidemiologia - Szczepienia przeciw grypie	31
▶ Załącznik 2: Wskazania do szczepień przeciw grypie	32
▶ Załącznik 3: Przeciwwskazania do szczepień przeciw grypie	34
▶ Załącznik 4: Szczepionki przeciw grypie	35

**Rekomendacje polskich Ekspertów dotyczące profilaktyki grypy
w sezonie epidemicznym 2017/2018****LIST OTWARTY EKSPERTÓW**

Szanowni Państwo,

Najsukuteczniejszą metodą zapobiegania grypie jest szczepienie. To coroczny, jesienny rytuał, który pomaga skutecznie przygotować się do sezonu największych zachorowań. Grypa często jest lekceważona, a co roku dotyka wiele osób. **Liczba zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę w sezonie grypowym 2016/2017 wyniosła ponad 4,8 mln. Hospitalizowano 16,9 tysiąca osób. W stosunku do poprzedniego roku liczba zachorowań wzrosła o niemal 19%.** Jednak najsmutniejsze są statystyki zgonów, **aż 25 osób zmarło z powodu choroby, której można zapobiegać poprzez szczepienia.**

Celem **Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy** jest budowanie świadomości na temat korzyści wynikających z profilaktyki grypy, a co za tym idzie, także podnoszenie wyszczepialności. Aby cel ten mógł zostać zrealizowany, istotne jest zaangażowanie i **wspólny, jednoznaczny głos wszystkich, którzy mają wpływ na jej kształtowanie.** Mowa o instytucjach zdrowia publicznego, autorytetach medycznych, władzach samorządowych i pracodawcach, **ale przede wszystkim lekarzach i innych pracownikach ochrony zdrowia.** Wskaźnik wyszczepialności w Polsce już od 5 lat utrzymuje się na stałym niskim poziomie. **W ostatnim sezonie przeciw grypie zaszczepiło się tylko 3,4% populacji.**

W ramach tegorocznych działań społecznej kampanii informacyjnej chcemy wzmacniać autorytet i zaufanie do lekarzy, którzy szczepią się i zalecają szczepienia przeciw grypie swoim pacjentom. **To właśnie pracownicy ochrony zdrowia, dzięki swoim rekomendacjom mają największy wpływ na decyzje pacjentów odnośnie szczepień.**

W tym roku **Polacy pierwszy raz mają możliwość skorzystania ze szczepionek czterowalentnych,** które stanowią najszerszą dostępną ochronę przed wirusem grypy, dlatego jako Rada Naukowa Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy, zalecamy ich jak najpowszechniejsze stosowanie. Jest to zgodne z zaleceniami **wielu instytucji zdrowia publicznego w Europie i na całym świecie (m.in. WHO, CDC, ECDC, PAHO).**

Zapraszamy do zapoznania się z **opracowaniem najnowszych danych epidemiologicznych oraz aktualnych polskich rekomendacji** w zakresie profilaktyki grypy.

Tylko wspólne zaangażowanie pomoże nam w konsekwentnym zmienianiu oblicza profilaktyki grypy w Polsce oraz ograniczaniu jego medycznych, społecznych i ekonomicznych skutków.

*Meldunki epidemiologiczne NIZP-PZH, dostępne na www.pzh.gov.pl

Epidemiologia grypy w Polsce i na świecie

Grypa ze względu na zmienność antygenową wirusów oraz ich potencjał epidemiczny i pandemiczny nazywana jest „ostatnią niekontrolowaną plagą ludzkości”.

Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) szacuje, że co sezon na grype choruje 5-10% populacji osób dorosłych oraz 20-30% populacji dzieci. Ciężkie zachorowania oraz zachorowania zakończone powikłaniami występują u 3-5 mln osób. 250-500 tys. pacjentów umiera z powodu grypy i jej powikłań.¹

W krajach Unii Europejskiej liczbę hospitalizacji z powodu grypy określa się na 3,5 mln, a liczbę zgonów na 170 tys.²

W Polsce od kilku lat obserwuje się wzrost zachorowań na grype i choroby przebiegające z objawami grypopodobnymi, a także odnotowuje się rosnącą liczbę hospitalizacji z powodu grypy i jej powikłań (tab. 1).³

Tabela 1. Liczba zachorowań na grype i podejrzeń zachorowań na grype, hospitalizacji i zgonów z powodu grypy w kolejnych sezonach epidemicznych w Polsce.³

1.09 -30.08	2013/2014	2014/2015	2015/2016	2016/2017
Zachorowania	2 742 612	3 752 371	4 035 420	4 807 265
Zmiana	-	37%	8%	19%
Hospitalizacje	9 302	12 140	16 041	16 866
Zmiana	-	31%	32%	5%
Zgony	15	11	140	25

Powyższe dane wskazują na coraz lepszą świadomość społeczeństwa na temat możliwości zachorowania na grype i powszechniejszą diagnostykę choroby, która uwzględnia diagnostykę różnicową infekcji dróg oddechowych.

Możliwości diagnostyki grypy obejmują badania wykonywane w Krajowym Ośrodku ds. Grypy Narodowego Instytut Zdrowia Publicznego (laboratorium referencyjne, współpracujące z ECDC i WHO, kierowanym przez prof. Lidię Brydak), wojewódzkich stacjach sanitarno-epidemiologicznych, niektórych szpitalach (metody RT-PCR – real time RT-PCR), a także szybkie testy diagnostyczne (RIDT – Rapid Influenza Diagnostic Tests).

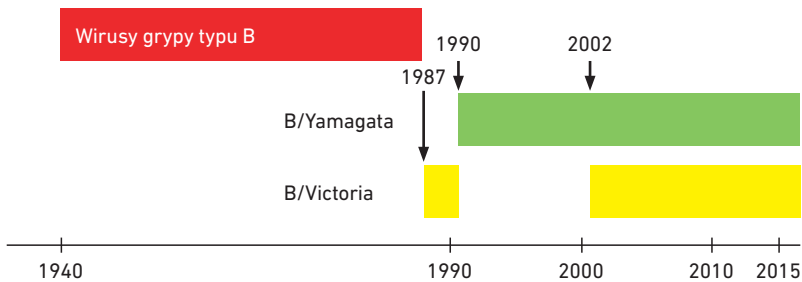
Szczegółowa analiza danych epidemiologicznych znajduje się w załącznikach 1 i 2.

Należy jednak podkreślić, że uwzględniając zjawisko tzw. epidemiologicznej góry lodowej, zasięg zachorowań na grype jest znacznie większy od tego wynikającego z oficjalnych raportów. Wiele przypadków pozostaje bowiem nierozpoznanych lub niezgłoszonych, dotyczy to także zgonów z powodu grypy i jej powikłań.

Zachorowania na grype mogą być wywołane u ludzi przez wirusa grypy typu A lub wirusa grypy typu B.

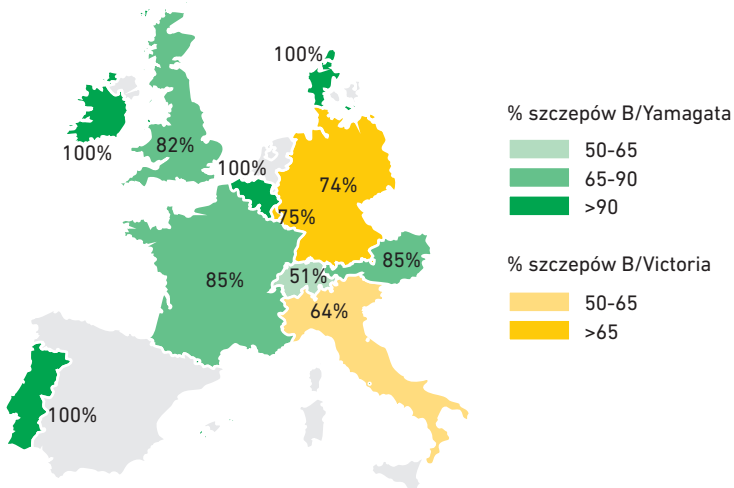
Wirus grypy typu A ma wiele podtypów, w zależności od różnic w budowie glikoprotein: neuraminidazie (11 podtypów) i hemaglutyninie (18 podtypów). W zależności od sezonu epidemicznego dominuje jeden podtyp wirusa typu A (np. A (H1N1) lub A (H3N2)).⁴

Wirus grypy typu B ma dwie linie: Victoria i Yamagata, które wyodrębniono w połowie lat 80. XX wieku. Początkowo (lata 90. XX w.) stwierdzano dominację linii wirusa grypy typu B/Victoria, następnie (do 2000 r.) występowanie głównie linii wirusa B/Yamagata, a od 2001 r. obie linie występują jednocześnie, przy zmiennej dominacji i według nieprzewidywalnego rozmieszczenia geograficznego (ryc. 1).⁵



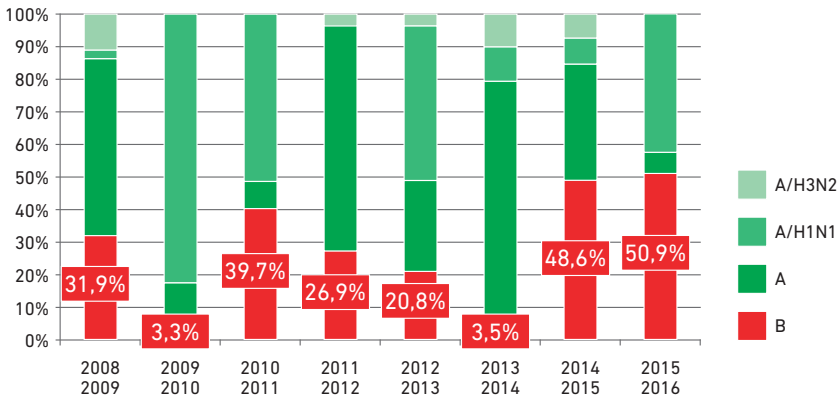
Rycina1. Ewolucja wirusa grypy typu B.⁵

Dane z nadzoru wirusologicznego wskazują, że wirus grypy typu B występuje średnio w 23% przypadków zachorowań na grypę, choć proporcja ta wahać się może od 0% do 83%, w zależności od regionu geograficznego i sezonu.⁶



Rycina 2. Występowanie wirusów grypy typu B wśród wszystkich krążących wirusów grypy (na przykładzie sezonu 2003/2004).⁶

W ostatnich sezonach w Polsce aż połowa zachorowań wywołanych przez wirusa grypy była wywołana wirusem typu B (Rycina 3).³



Rycina 3. Procentowy udział wirusa typu B wśród potwierdzonych zachorowań na grypę w Polsce (www.pzh.gov.pl)

Konieczność podawania szczepienia przeciw grypie w każdym kolejnym sezonie wynika ze zmienności antygenowej wirusów. Od 1999 roku WHO ogłasza rekomendowany skład szczepionki przeciw grypie dwa razy w roku. W lutym dla półkuli północnej i we wrześniu dla półkuli południowej, uwzględniając zmiany antygenowe wirusów krążących w populacji.⁷

Już w 2013 roku zgodnie z rekomendacjami WHO uwzględniano w ich składzie szczepionek przeciw grypie nie tylko dwa podtypy wirusa grypy typu A, ale również obie linie wirusa grypy typu B. Celem było zapewnienie większej skuteczności szczepionki czterowalentnej w porównaniu ze szczepionką trójwalentną (zawierają dwa podtypy wirusa grypy typu A i jedną, wybraną z dwóch istniejących, linię wirusa grypy typu B).

Zalecenia WHO i FDA oparto na faktach, które jednoznacznie wskazują, że krążenie linii wirusa grypy typu B jest zmienne i nieprzewidywalne. W związku z tym typowanie jednej linii wirusa grypy typu B do rekomendowanego składu szczepionki przeciw grypie na dany sezon stanowiło pewne wyzwanie i nie zawsze okazywało się optymalne. Dane z 26 krajów opisujące 935.673 zachorowania na grypę (lata 2000–2013) wykazały większą częstość zachorowań wywołanych przez drugi szczep z linii B w 25% sezonów.⁹ Mimo zaleceń dotyczących składu szczepionki publikowanych dwa razy do roku przez WHO, w co czwartym sezonie dominująca linia typu B była więc niezgodna z linią włączoną do szczepionki trójwalentnej.⁹

Przykładowo, podczas sezonu 2015–2016 w UE (tydzień 40/2015–20/2016) dominował wirus A(H1N1)pdm09 (70% zbadanych wirusów), 92% stanowiła linia B/Victoria, a 8% – linia B/Yamagata, przy czym linia B/Victoria nie została włączona do trójwalentnej inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie, która jest najszerszej stosowaną szczepionką w Europie.^{10,11}

Zmiany w składzie szczepionki przeciw grypie są zatem skutkiem ewolucji wirusów grypy krążących w populacji, a zapewnienie w składzie szczepionki obu krążących linii wirusa grypy typu B zapewni optymalizację jej skuteczności.

Piśmiennictwo

- WHO 2014. *Influenza Factsheet* 211. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.
- Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC). *Influenza remains a threat*, 2012.
- Meldunki epidemiologiczne NIZP-PZH. <http://www.pzh.gov.pl/>.
- van de Sandt CE i wsp. *Future Microbiol* 2015; 10(9):1447.
- Hannoun C. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12(9):1085.
- Europejski system nadzoru nad grypą. Sprawozdanie roczne: sezon grypowy 2004–2005 (http://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/eiss_annual_report_2004-2005.pdf).
- WHO Weekly reports, nr 40, 2 października 1998 r., 73, 305 (<http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1998/wer7340.pdf>).
- FDA - <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM167159.pdf>.
- Caini S i wsp. *Influenza Other Respir Viruses* 2015; 9 (Suppl 1): 3.
- Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób. Sprawozdanie z nadzoru: Charakterystyka wirusa grypy, podsumowanie: Europa, lipiec 2016.
- Tygodniowe sprawozdanie epidemiologiczne WHO, nr 48, 90, 645.

Wirus grypy typu B

Przyczyną zachorowania na grypę są zakażenia trzema typami wirusów grypy typu A, B i C, spośród których największe znaczenie dla ludzi mają epidemiczne zachorowania wywołane przez wirusy grypy typu A i B. Zakażenia tymi wirusami stosunkowo często prowadzą do powikłań pogrypowych dotyczących układu oddechowego lub innych układów narządów. Wirusy grypy typu A różnicuje się na podtypy w zależności od rodzaju wytwarzanych białek powierzchniowych – hemaglutyniny (H) i neuraminidazy (N), np. H3N2 lub H1N1.¹ Wśród wirusów grypy typu B nie wyróżnia się podtypów. Od wielu lat (1983) na świecie obserwuje się krążenie dwóch linii wirusa różniących się od siebie antygenowo i genetycznie. Są to linia Victoria (wirusy podobne do B/Victoria/2/87) i linia Yamagata (wirusy podobne do B/Yamagata/16/88).² Dotychczas opisano 16 podtypów wirusa grypy typu A, które mogą zakażać różne gatunki zwierząt, co sprzyja występowaniu mutacji genomu wirusa i zagraża rozwojem pandemii grypy. Rezerwuarem wirusa grypy typu B pozostają przede wszystkim ludzie, co warunkuje mniejszy potencjał do wywoływania pandemii.³

Wirus grypy typu B opisano w 1940 roku. Było to 7 lat po odkryciu wirusa grypy typu A. Wirusy grypy typu B nie wywołują pandemii, ale co 2-4 lata są przyczyną epidemii we wszystkich grupach wiekowych. W roku 1983 zidentyfikowano drugą linię wirusa grypy typu B, który rozpowszechnił się w populacji ludzi. Przyczyniły się do tego gwałtowne zmiany demograficzne i coraz powszechniejsze możliwości szybkiego przemieszczania się pomiędzy różnymi regionami świata, co doprowadziło do zmiany epidemiologii zachorowań spowodowanych wirusem grypy typu B.

Od połowy lat 80. do początku lat 90. XX wieku w środowisku dominowała linia Victoria, natomiast od początku lat 90. do roku 2002 dominującą była linia Yamagata. Od 2002 roku w środowisku krążą jednocześnie obie linie wirusa, bez dominacji jednej linii w danym okresie.⁴ Epidemie, zwłaszcza w populacji dorosłych występują rzadziej, ze względu na wcześniejszy kontakt z wirusem i przetrwałą odporność, co skutkuje łagodniejszym przebiegiem choroby. Na ciężki przebieg choroby narażone są natomiast dzieci, które wcześniej nie były eksponowane na zakażenie wirusem grypy typu B.





Zakażenia wirusami grypy typu A i B wywołują podobne objawy, jednak badacze wskazują na różnice i dotyczą one nie tylko poziomu molekularnego. Zwracają uwagę na stosunkowo częsty udział wirusa grypy typu B jako przyczynę powikłań neurologicznych zapalenia mózgu i mózdzku (u dorosłych),⁵ zapalenia mięśni i objawów gastroenteritis u dzieci⁶ oraz dłużej utrzymującej się gorączki⁷. Na podstawie analizy 8 niepandemicznych sezonów grypowych w Kanadzie (2004-2013) wykazano, że przebieg grypy typu B (n=1510) w porównaniu z zakażeniem typem A (n=2645) u dzieci charakteryzowały:

- częstsze występowanie czynników ryzyka jako wskazania do szczepienia przeciw grypie (OR = 1.30; 95% CI = 1.14-1.47),
- częstsze występowanie bólu głowy, brzucha i mialgii (P < .0001 – dla każdego objawu z osobna),

- częstsze występowanie przypadków śmiertelnych OR 2.65 (95% CI = 1.18-5.94).

Ponadto w zakażeniach wirusem grypy typu B (1,1%) w porównaniu z zakażeniami typem A (0,4%) w grupie dzieci ≥ 10 roku życia częściej występowała potrzeba wdrożenia intensywnej terapii medycznej (OR = 5.79; 95% CI = 1.91-17.57).⁸

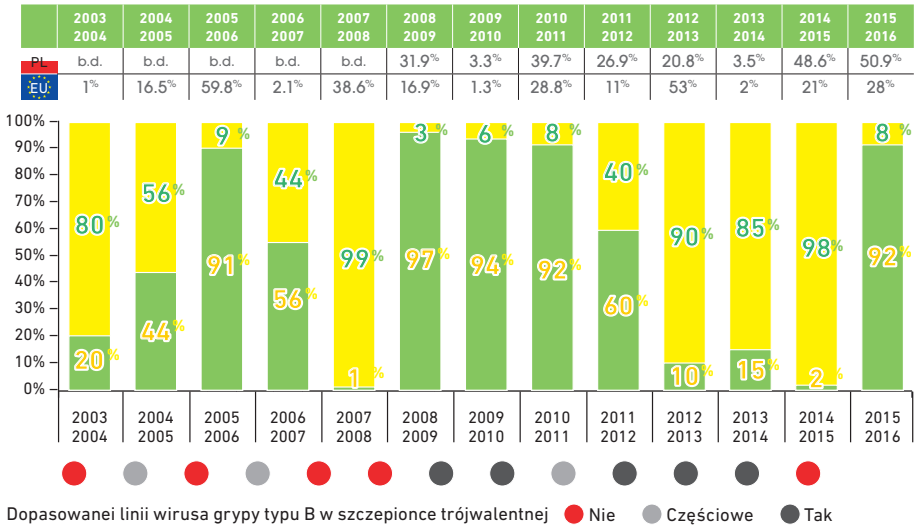
Rycina 1. Obraz kliniczny grypy typu B jest bardzo podobny do grypy typu A, poza wiekiem pacjenta¹

			
WIEK	OBJAWY	HOSPITALIZACJE	ZGONY
<ul style="list-style-type: none"> • Na grypę typu B chorują osoby w każdym wieku, ale najbardziej narażone są dzieci między 5 a 19 r.ż.²⁻⁴ • W domach opieki obserwuje się epidemię grypy typu B.⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • Objawy kliniczne i skutki grypy typu A i B są podobne.^{1,2} • Istnieją niewielkie różnice między klinicznymi postaciami zakażenia oboma liniami wirusa grypy typu B.² 	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba skierowań do szpitala z powodu zakażeń wirusem grypy A i B jest statystycznie na tym samym poziomie. • Statystyki częstości zachorowań, hospitalizacji i zgonów umieszczają grypę typu B między podtypami wirusa A/H3N2 a A/H1N1.⁷ • Wśród pacjentów zakażonych wirusem grypy typu A i B obserwuje się podobną zapadalność na zapalenie płuc.¹ 	<p>Grypa ma istotny wpływ na śmiertelność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25% zgonów związanych z grypą w latach 1976-1999 było związanych z grypą typu B,⁴ • 22-44% zgonów wśród dzieci w USA w latach 2004-2011 było z powodu grypy typu B,⁴ • śmiertelność związana z grypą typu B w porównaniu ze śmiertelnością związaną z grypą typu A jest większa u dzieci poniżej 16 r.ż.⁸

Referencje do obrazu klinicznego grypy typu B (ryc. 1):

1. Irving SA i wsp. Influenza Other Respir Viruses 2012; 6(1): 37. 2. Mosnier A i wsp. BMC Infect Dis 2015; 15: 357. 3. Caini S i wsp. Influenza Other Respir Viruses 2015; 9(Suppl 1): 3. 4. Heikkinen T i wsp. Clin Infect Dis 2014; 59(11): 1519. 5. Camilloni B i wsp. Vaccine 2010; 28(47): 7536. 6. Glezen PW i wsp. Am J Public Health 2013; 103(3): e43. 7. van de Sandt CE i wsp. Future Microbiol 2015; 10(9): 1447. 8. Tran D i wsp. Pediatrics 2016; 138(3):e20154643.

Dane z nadzoru epidemiologicznego w Polsce **wskazują na rosnącą liczbę zakażeń wirusem typu B**. Obserwuje się również dużą zmienność w krążeniu wirusa grypy typu B, co można przypisać różnicom pomiędzy dwiema liniami wirusa i w odporności populacji na jego antygeny. Wirus grypy typu B reprezentuje 20-30% wirusów grypy krążących globalnie w populacji i stanowi istotną przyczynę **poważnych** zachorowań.⁹ Rozprzestrzenianiu się zakażeń sprzyjają zmiany społeczne – postępująca globalizacja, urbanizacja i zwiększenie liczby podróży. Szczyt epidemiczny cyrkulacji wirusa grypy typu B występuje później niż wirusa grypy typu A.¹⁰ **Co więcej, obserwowana jest duża niejednorodność krążenia** wirusów grypy typu B w różnych regionach i różnych sezonach,¹¹ a dominacja krążenia danej linii wirusa grypy typu B jest bardzo trudna do przewidzenia.



1. Ambrose CS, i wsp., Hum Vaccine Immunother. 2012; 8(1):81-88.

2. Meldunki epidemiologiczne NIZP-PZH, www.pzh.gov.pl

Victoria Yamagata

Rycina 2. Procentowy udział wirusa typu B wśród potwierdzonych zachorowań na grype w Polsce² i procentowy udział wirusa typu B wśród innych wirusów grypy krążących w populacji w Europie¹

Wirus grypy typu B występuje na całym świecie i jest przyczyną **poważnych klinicznych objawów**. Oznacza to, że w sezonach o dużej aktywności wirusa typu B wywoływana przez niego choroba powoduje podobny problem dla zdrowia publicznego jak wirus typu A. Skład szczepionki opiera się na monitoringu wirusów krążących na całym świecie. Nie można przewidzieć, która linia wirusa grypy typu B będzie dominowała w następnym sezonie.¹² Następstwami **błędnej rekomendacji** są nieodpowiedni skład szczepionki i **niska skuteczność** szczepienia przeciw grypie. **Zmienność i nieprzewidywalność krążenia** wirusa grypy typu B była przesłanką do opracowania szczepionek czterowalentnych.^{13,14}

Piśmiennictwo:

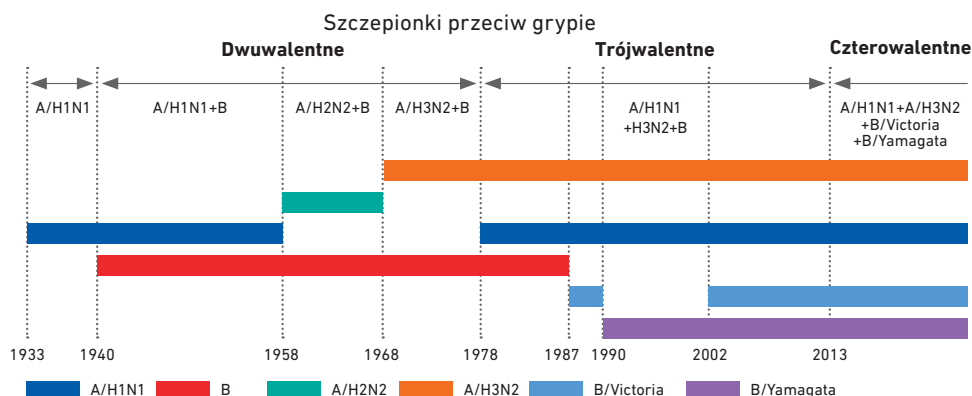
1. Nicholson KG, i wsp. Lancet 2003; 362: 1733–1745. 2. Hannoun, Expert rev. Vaccines 12(9), 1085-1094 (2013). 3. van de Sandt CE i wsp. Future Microbiol 2015; 10(9): 1447. 4. Glezen et al., The Burden of Influenza B: A Structured Literature Review, Am J Public Health. 2013; 103: e43–e51. 5. Popescu C i wsp. Neurologic complications of influenza B virus infection in adults Emerging Infectious Diseases 2017; 23, 574-581. 6. Lee SM i wsp. Differences in clinical manifestations and treatment responses in influenza type A and B in a single hospital during 2013 to 2015 Pediatr Infect Vaccine. 2017; 24: 16-22. Korean. <https://doi.org/10.14776/piv.2017.24.1.16> 7. Jung S i wsp. Clinical comparison of influenza A and B virus infection in hospitalized children. Pediatric Infection and Vaccine 2017 24, 23-30. 8. Tran D i wsp. Hospitalization for Influenza A Versus B. Pediatrics. 2016 Sep;138(3). pii: e20154643. doi: 10.1542/peds.2015-4643. Epub 2016 Aug 17. 9. Cainsi S i wsp. Influenza Other Respir Viruses 2015; 9(Suppl 1): 3. 10. Mosnier A i wsp. BMC Infect Dis. 2015; 15: 357. 11. Glezen PW i wsp. Am J Public Health. 2013; 103(3): e43. 12. Hannoun C. Expert Rev Vaccines 2013; 12(9): 1085-1094 2. 13. <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1998/wer7340.pdf> 3. 14. Ambrose CS i wsp. Hum Vaccine Immunother. 2012; 8(1): 81-88.

Ewolucja szczepionek

Szczepionki przeciw grypie powinny być stosowane co roku, nawet jeśli skład antygenowy szczepionki nie ulega w danym sezonie zmianie. Wynika to z faktu, że niezależnie od składu szczepionki we wszystkich grupach wiekowych osób szczepionych miana przeciwciał przeciw antygenom wirusa grypy spadają niemalże do zera w ciągu roku. Od 1998 roku skład szczepionki zmienia się dwa razy w roku w zależności od przewidywanych szczepów dominujących w danym sezonie epidemicznym na obu półkulach – we wrześniu dla półkuli południowej i lutym dla półkuli północnej. Skład antygenowy szczepionki ogłasza Światowa Organizacja Zdrowia (WHO – *World Health Organization*) na podstawie analiz systemu nadzoru epidemiologicznego. W Stanach Zjednoczonych analiz dokonuje Komitet Doradczy ds. Szczepionek i Innych Produktów Biologicznych (VRBPAC – *Vaccine and Related Biological Products Advisory Committee*) na podstawie danych zebranych przez Amerykańskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (CDC – *US Centers for Disease Control and Prevention*). Przewidywania te najczęściej pokrywają się z danymi ogłaszanymi przez WHO.¹

Skład szczepionek przeciw grypie sezonowej jest określany co roku na podstawie sezonowych zaleceń WHO. Szczepionki te zawierają antygeny HA i NA dwóch podtypów wirusa grypy typu A (H3N2 i H1N1), a także jednego lub dwóch wirusów grypy typu B.²⁻⁵ Wirus grypy ulega ciągłym zmianom genetycznym^{6,7} nawet z sezonu na sezon.⁵ Człowiek jest podatny na zakażenie nowym szczepem mimo wcześniejszego przebycia zakażenia wywołanego przez inne wirusy grypy,⁷ a także jego ochrona przed nowymi wirusami krążącymi może być ograniczona.³ Z tego powodu konieczne są zmiany szczepów zawartych w szczepionkach przeciw grypie z roku na rok i dlatego zaleca się coroczne szczepienia.⁵

Już od osiemdziesięciu lat skład szczepionek przeciw grypie jest odzwierciedleniem ewolucji wirusa grypy. Wraz ze zmieniającym się wirusem grypy zmienia się skład szczepionek przeciw grypie.⁸ Zmiany te obrazuje rycina nr 1.



Rycina 1. Zmiany występowania i dominacji i wirusów grypy i ewolucja składu szczepionek przeciw grypie⁸

Rozpoczęto się od wirusa A/H1N1 wyizolowanego w 1933. Razem z pojawiającymi się kolejno nowymi wirusami: B, A/H2N2 i A/H3N2, od wczesnych lat czterdziestych do końcówki lat siedemdziesiątych stosowano szczepionki dwuwalentne. Od 1978 roku na stałe do składu szczepionek weszły szczepy A/H1N1, A/H3N2 oraz B. Stosowano szczepionki trójwalentne. Najwięcej zmian obserwowano w epidemiologii wirusa grypy typu B, który w 1987 podzielił się na dwie linie: Victoria i Yamagata. Początkowo dominowała Victoria, następnie przez 12 lat Yamagata. Od 2002 obie linie krążą jednocześnie ze zmienną, trudną do przewidzenia dominacją.⁹

Wobec zaistniałej sytuacji epidemiologicznej w 2009 FDA zwróciło się do producentów z prośbą o przygotowanie szczepionek czterowalentnych zawierających obie linie wirusa grypy typu B i od roku 2013 rekomenduje skład szczepionek czterowalentnych, w których składzie znajdują się: 2 szczepy wirusa grypy typu A i dwie linie wirusa grypy typu B.

Różnice antygenowe pomiędzy liniami wirusa grypy typu B są duże, co oznacza, że szczepionka przeciwko jednemu z typów nie daje odporności krzyżowej przeciwko drugiemu. Obserwacje te potwierdziły wyniki badań klinicznych z użyciem szczepionek monowalentnych oraz badania w populacji dzieci z użyciem szczepionek żywych. Dlatego też w sezonach epidemicznych z niską skutecznością przewidywania antygenów krążących obserwuje się znaczące zwiększenie zachorowalności na grypę wywołaną wirusem typu B.¹

Biorąc pod uwagę obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej generowane przez zakażenia wirusem grypy typu B oraz trudności z przewidzeniem, który ze szczepów wirusa będzie dominował w populacji w danym sezonie epidemicznym, logicznym jest stworzenie szczepionek czterowalentnych, zawierających antygeny obu szczepów wirusa typu B. Zapewniając ochronę przed zachorowaniem spowodowanym przez oba wirusy jednocześnie, szczepionki czterowalentne umożliwiają znacząco zmniejszyć chorobowość i prawdopodobnie umieralność spowodowaną przez zakażenia wirusem grypy typu B. Ma to szczególne znaczenie w odniesieniu do populacji dzieci.¹

Poprawa dopasowania antygenowego oraz osiągnięcie lepszego zrozumienia czynników zjadliwości/zakaźności związanych z epidemiami grypy – to kluczowe wyzwania w kontekście szczepień przeciw grypie. Do znaczącej poprawy w tej kwestii może przyczynić się powszechne wprowadzenie czterowalentnych szczepionek przeciw grypie.⁸

Piśmiennictwo:

1. Barr IG, i wsp. The coming era of quadrivalent human influenza vaccines. *Drugs*. 2012; 72(17): 1-10. Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine*. 2010; 28S: D45-D53.
2. WHO Influenza Factsheet 211: Prevention and control of influenza pandemics and annual epidemics April 2009. Revised April 2010. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>. Internet link accessed February 2012.
3. WHO. Influenza vaccines. WHO position paper. *Weekly epidemiological record* 2005; 33: 279 - 87 <http://www.who.int/wer/2005/wer8033.pdf>. Internet link accessed February 2012.
4. WHO recommends influenza vaccine composition for Northern Hemisphere 2005. Available at internet link (accessed February 2012): <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2005/np05/fr/index.html>.
5. WHO – influenza strains recommendations http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/2017_8_north.
6. Fukuda K, Levandowski RA, Bridges CB, Cox NV. Inactivated influenza vaccines. *Vaccines* fourth edition, September 19, 2003. Saunders.
7. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999; 354: 1277-82.
8. Hannoun, Expert rev. *Vaccines* 12(9), 1085-1094 (2013).
9. Ambrose C. and Levin M. 2012 *Hum. Vacc. & Immunother.* 8(1): 81-88

dr hab. n. med. **Aneta Nitsch-Osuch**

Kierownik Zakładu Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego
i Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

lek. med. **Jarostaw Krzywański**

Konsultant Województwa Mazowieckiego ds. medycyny sportowej,
Centralny Ośrodek Medycyny Sportowej w Warszawie

Rekomendacje dotyczące stosowania czterowalentnej szczepionki przeciw grypie na świecie

Idea stworzenia czterowalentnej szczepionki przeciw grypie, zawierającej dwa podtypy wirusa typu A i obie krążące obecnie w populacji linie wirusa grypy typu B, sięga 2009 roku i nawiązuje do rekomendacji Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA – *US Food and Drug Administration*). W sezonie 2012/2013 po raz pierwszy Europejska Agencja ds. Leków (EMA – *European Medicines Agency*) rekomendowała szczepionki czterowalentne, a w sezonie 2013/2014 Światowa Organizacja Zdrowia (WHO – *World Health Organization*) opublikowała wytyczne dotyczące zawarcia drugiej linii wirusa grypy typu B w szczepionce przeciw grypie.

W 2012 roku Strategiczny Zespół Doradczy Ekspertów WHO (SAGE – *Strategic Advisory Group of Experts*), wyraził entuzjastyczną opinię: **„Nareszcie stają się dostępne szczepionki czterowalente, które potencjalnie mogą zapewnić szerszą ochronę przed wirusem grypy typu B, w związku z czym zalecenia nie powinny ograniczać się do preparatów trójwalentnych”**. Zapisy rekomendujące szczepionkę czterowalentną zamiast trzywalentnej znalazły się w zaleceniach ekspertów brytyjskich (Wspólny Komitet ds. Szczepień i Immunizacji, tj. JCVI – *Joint Committee on Vaccination and Immunisation*), australijskich (Australijski Techniczny Zespół Doradczy ds. Szczepień, tj. ATAGI – *Australian Technical Advisory Group on Immunization*), kanadyjskich (Krajowy Komitet Doradczy ds. Szczepień, tj. NACI – *National Advisory Committee on Immunization*) (ryc.1).

Szczegółowe treści zaleceń międzynarodowych i krajowych przedstawiono poniżej. W 2016 roku eksperci Ogólnopolskiego Programu Zwalczenia Grypy opublikowali pierwsze polskie zalecenia dotyczące stosowania szczepionki czterowalentnej przeciw grypie, dotychczas tym samym do zgodnych rekomendacji światowych.

CDC Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (USA)

„Szczepionki czterowalentne produkowane są w celu ochrony przed 4 szczepami wirusa grypy. [...] Przez dodanie kolejnego wirusa typu B do szczepionki, szczepienie może dać szerszą ochronę.”¹



Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób

„Szczepionki Q/V dostępne od sezonu 2014-2015 w niektórych krajach UE/EOG, mają z czasem zastąpić szczepionki trójwalentne...”²



PAHO Technical Advisory Group potwierdza rekomendacje SAGE³



Australian Government
Department of Health and Ageing

Australijskie Ministerstwo Zdrowia

„... postanowiło zaktualizować Narodowy Program Szczepień poprzez włączenie do niego szczepionki czterowalentnej przeciw grypie na sezon 2016, aby zapewnić bezpłatnie, najlepszą możliwą ochronę dla ludzi, którzy najbardziej jej potrzebują.”⁴



GOV.UK

UK JCVI

„...Wspólny Komitet ds. Szczepień i Immunizacji zaleca, aby wybierać inaktywowaną czterowalentną szczepionkę przeciw grypie zamiast inaktywowanych szczepionek trójwalentnych”⁵



Public Health Agency of Canada
www.cdc.gc.ca

Krajowy Komitet Doradczy ds. Szczepień

„...ocenił, że obciążenie grypą wywołowaną wirusem typu B jest największą u osób poniżej 20 roku życia. W związku z tym, [...] władze prowincji Ontario wybrały czterowalentne szczepionki przeciw grypie jako preparat zalecany do stosowania u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 17 lat włącznie.”⁶

Rycina 1. Wybrane zalecenia grup eksperckich dotyczące czterowalentnej szczepionki przeciw grypie

* CDC – (*US Centers for Disease Control and Prevention*) Amerykańskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób; PHAC – (*Public Health Agency of Canada*) Kanadyjska Agencja Zdrowia Publicznego; UK JCVI – (*UK Joint Committee on Vaccination and Immunisation*) Brytyjski Wspólny Komitet ds. Szczepień i Immunizacji; ECDC – (*European Centre for Disease Prevention and Control*) Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób; PAHO – (*Pan American Health Organization*) Panamerykańska Organizacja Zdrowia; SAGE – (*Strategic Advisory Group of Experts*) Strategiczny Zespół Doradczy Ekspertów WHO; AGDH – (*Australian Government Department of Health*) Australijskie Ministerstwo Zdrowia.

Piśmiennictwo:

1. CDC Influenza Key Points – available at CDC Influenza Division Key Points August 6, 2015 <http://www.izsummitpartners.org/wp-content/uploads/2015/08/CDC-Influenza-Key-Points-08-06-2015.pdf> Accessed Feb 2016 – . 2. ECDC website http://ecdc.europa.eu/en/health-topics/seasonal_influenza/vaccines/pages/influenza_vaccination.aspx – . 3. PAHO XXI TAG Meeting Quito, Ecuador, 2013 – Final report – . 4. Australian MoH <http://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/health-mediaret-yr2015-ley133.htm?OpenDocument&yr=2015&mth=11> . 5. UK/JCVI Greenbook Influenza - Aug 2015 https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/456568/2904394_Green_Book_Chapter_19_v10_0.pdf - accessed Feb 2016. 6. National Advisory Committee on Immunization, NACI <http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/flu-2016-grippe-eng.php#ii5>

Rekomendacje Ekspertów Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy na sezon 2017/2018

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną przenoszona głównie drogą kropelkową i kontakto-
wą.¹ **Każdego roku na świecie wirusem grypy zaraża się 5-10% populacji osób dorosłych
i 20-30% dzieci**². Epidemie grypy powodują 250.000-500.000 zgonów w skali globalnej oraz
średnio 38.500 zgonów w Europie³. Grypa wywoływana jest przez trzy typy wirusa grypy:
typ A, B i C. Wirusy typu A (głównie A/H1N1 i A/H3N2) w wyniku skoku antygenowego mogą
być przyczyną pandemii, natomiast wirusy typu B (dwie linie Yamagata i Victoria)¹, co 2-4
lata są przyczyną epidemii⁴.

Europejskie dane z nadzoru wirusologicznego w latach 2003-2016 wskazują na fakt, iż
**wirus grypy typu B jest przyczyną średnio 23% wszystkich potwierdzonych przypadków
grypy**⁵⁻⁷. W Polsce liczba potwierdzonych laboratoryjnie zachorowań na grypę w sezonie
2015/2016 wynosiła 668, z czego **50,9% wywołanych było wirusem grypy typu B**⁹. Dane te
stanowią „wierzchołek góry lodowej”, bo wiele przypadków zachorowań na grypę nie jest
diagnozowanych lub pacjenci z łagodniejszą postacią zakażenia nie zgłaszają się po porady
medyczne.

**Linie wirusa grypy typu B (Yamagata i Victoria) krążą wspólnie podczas każdego se-
zonu grypowego w Europie od roku 2001**, przy czym w niektórych sezonach obserwowane
jest dominujące występowanie jednej z linii⁵⁻⁸. Przewidywanie tego, która linia wirusa grypy
typu B będzie dominować w danym sezonie stanowi wyzwanie i nie zawsze okazywało się
być trafne^{5,8}.

**Zjawisko to było przesłanką opracowania czterowalentnych szczepionek przeciw
grypie**, które zawierają dwa szczepy wirusa grypy typu A (A/H1N1 i A/H3N2) oraz obie
linie wirusa grypy typu B (Yamagata i Victoria)^{4,5}. W dostępnych dotychczas w Polsce trój-
walentnych szczepionkach przeciw grypie obecne są dwa wirusy grypy typu A oraz jedna
linia wirusa grypy typu B. Biorąc pod uwagę możliwe niedopasowanie składu szczepionki,
związane z niewłaściwym doбором linii wirusa grypy typu B, **szczepionki czterowalentne
to rozwiązanie eliminujące to ryzyko i zapewniające szerszą ochronę przed zachorowa-
niem w porównaniu do szczepionek trójwalentnych**^{4,5}.

Czterowalentne szczepionki przeciw grypie dostępne są na świecie i coraz szerzej
stosowane od 2013r. **Są one powszechnie rekomendowane przez najważniejsze insty-
tucje zdrowia publicznego** na świecie i w Europie: WHO SAGE (Strategic Advisory Group
of Experts)¹⁰, CDC ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices)¹¹, ECDC (Europe-
an Centre for Disease Prevention and Control)¹². Jednocześnie w wielu krajach, w których
szczepionki czterowalentne są dostępne, **istnieją już lokalne rekomendacje oraz refunda-
cja dla pacjentów z grup ryzyka** np. Wielka Brytania¹³, Kanada¹⁴ i Australia¹⁵.

**Rekomendacje dotyczące stosowania czterowalentnej szczepionki przeciw grypie
w Polsce:**

*„Ze względu na szerszą ochronę oraz porównywalne bezpieczeństwo zaleca się
stosowanie czterowalentnej szczepionki przeciw grypie zamiast szczepionki
trójwalentnej, w sytuacji, gdy obie szczepionki są dostępne. Szczepienie z użyciem
szczepionki czterowalentnej przeciw grypie zaleca się u wszystkich osób (po
ukończeniu 6 miesięcy życia), które chcą uniknąć zachorowania i nie mają
przeciwwskazań do szczepienia*.”*

* W sezonie 2017/2018 w Polsce dostępna jest jedna czterowalentna szczepionka przeciw grypie zarejestrowana do
stosowania u dorosłych i dzieci powyżej 3 r.ż. Dzieciom od 6 m.ż. do ukończenia 3 r.ż. rekomendowane jest stosowanie
dostępnej trójwalentnej szczepionki przeciw grypie

Rada naukowa Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy:

Prof. dr hab. n. med. Adam Antczak – Przewodniczący

Prof. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko

Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk

Lek. med. Jarosław Krzywański

Dr hab. n. med. Ernest Kuchar

Dr hab. n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas

Dr hab. n. med. Aneta Nitsch-Osuch

Prof. dr hab. n. med. Leszek Szenborn

Marek Wójcik



Więcej informacji na temat

Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy

na stronie www.opzg.pl

Piśmiennictwo:

1. Brydak L: Grypa. Pandemia grypy mit czy realne zagrożenie? Oficyna Wydawnicza Rytm, Warszawa 2008: 35-49. **2.** WHO Influenza fact sheet 211: Prevention and control of influenza pandemics and annual epidemics. Światowa Organizacja Zdrowia 2012. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs2011/en. **3.** Revised estimates of deaths associated with seasonal influenza in the US. Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób, 2010. www.ecdc.europa.eu/en/activities/asciadvices/lay_outs/forms. **4.** Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine*. 2010;28S:D45-D53. **5.** Ambrose CS, et al., The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccine Immunother*. 2012; 8(1):81-88. **6.** Caini S, Huang QS, Ciblak MA at al.: Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study. *Influenza Other Respir Viruses* 2015; 9(Suppl 1): 3-12. **7.** Harvala H, Smith D, Salvatierra K: Burden of influenza B virus infections in Scotland in 2012/2013 and epidemiological investigations between 2000 and 2012. *Euro Surveillance* 2014; 19: PMID: AMBIGUOUS. **8.** Heikkinen T, Ikonen N, Ziegler T et al.: Impact of influenza B lineage level mismatch between trivalent seasonal influenza vaccines and circulating viruses, 1999-2012. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1519-24. **9.** Meldunki epidemiologiczne. www.pzh.gov.pl. **10.** WHO SAGE (Strategic Advisory Group of Experts) Strategiczny Zespół Doradczy Ekspertów. WHO WER 2012;87(21):201-216. **11.** CDC (Centre for Disease Prevention and Control) USA – Komitet Doradczy ds. Szczepień (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) CDC. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines - ACIP Reco 2016-17. *MMWR* 2016. **12.** ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/vaccines/pages/influenza_vaccination.aspx. **13.** Wielka Brytania – Wspólny Komitet ds. Szczepień i Immunizacji (Joint Committee on Vaccination and Immunisation, JCVI) https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/456568/2904394_Green_Book_Chapter_19_v10_0.pdf. **14.** Kanada – Krajowy Komitet Doradczy ds. Szczepień (National Advisory Committee on Immunization, NACI); http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/flu/uiip/docs/flu_uip_QIV_factsheet_2015-16_en.pdf; <http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/flu-2016-grippe-eng.php#ii5>. **15.** Australia – Australijski Techniczny Zespół Doradczy ds. Szczepień (Australian Technical Advisory Group on Immunisation, ATAGI), <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/content/ATAGI-advice-influenza-vaccines-providers#choosing>

Korzyści ze stosowania czterowalentnej szczepionki przeciw grypie (QIV) w świetle analiz farmakoekonomicznych

Grypa jest nie tylko problemem medycznym, ale także stanowi znaczące obciążenie ekonomiczne w każdym kraju. Roczny koszt grypy w krajach rozwiniętych UE wynosi 57 mln EUR/1 mln mieszkańców, przy czym – jak wykazały analizy – koszty pośrednie tej groźnej choroby są dziesięciokrotnie wyższe niż koszty bezpośrednie.^{1,2,3,4}

Przebieg zakażenia wirusem grypy jest nieprzewidywalny. Wynika to z łatwości jego rozprzestrzeniania się, mutacji wirusa, możliwości zakażenia w każdej grupie wiekowej, niecharakterystycznych objawów, możliwości wystąpienia powikłań, a czasami zgonów.⁵

Jedną z przeszkód w osiągnięciu odpowiedniego poziomu wyszczepialności w wielu krajach, w tym także w Polsce, jest konieczność corocznego stosowania szczepienia i niepewność dotycząca składu szczepionki na dany sezon oraz jej potencjalne dopasowanie do aktualnie krążących linii wirusa.

W ostatnich latach w prewencji grypy stosowano szczepionkę trójwalentną (TIV), zawierającą w swoim składzie dwa podtypy wirusa A (AH1N1, AH3N2) oraz jeden podtyp wirusa B (B/Victoria).

W wyniku obserwacji epidemiologicznych wykazano, że od 2001 roku w Europie krąży w sezonie dwie linie wirusa grypy typu B (Yamagata i Victoria). Zjawisko to było przestanką do opracowania czterowalentnych szczepionek przeciw grypie (QIV), zawierających w swoim składzie dwa szczepy wirusa A i dwa szczepy wirusa B.^{5,6}

Obecnie nie ma danych rzeczywistych o skuteczności szczepionki QIV, ale należy przypuszczać, że rozszerzenie składu przez dodatkowy podtyp wirusa zapewni szerszą ochronę przed zakażeniem i tym samym odpowie na indywidualne potrzeby osób narażonych. Można się spodziewać, że także ograniczy koszty społeczno-gospodarcze, związane z chorobą.

Analizy farmakoekonomiczne, które pokazują efektywność kliniczną technologii medycznych w odniesieniu do poniesionych kosztów, wg wytycznych ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research) powinny mieć kluczowe znaczenie przy podejmowaniu decyzji w ochronie zdrowia.⁷ Jest to szczególnie istotne, kiedy koszty nowoczesnych technologii stale rosną, a środki finansowe na ich pokrycie są ograniczone.

Do najczęściej stosowanych analiz farmakoekonomicznych na świecie należą analizy efektywności kosztów (cost-effectiveness analysis) i użyteczności kosztów (cost-utility analysis).

W farmakoekonomice dość często korzysta się też z analitycznych lub graficznych (na przykład drzew decyzyjnych) rodzajów modelowania. Poszukuje się w ten sposób oceny interwencji medycznych, które są niedostępne w badaniach klinicznych.

Ocena ekonomiczna grypy i szczepień przeciwgrypowych często opiera się na modelach matematycznych, określanymi angielskim skrótem SIR (susceptible – podatni, infected – zakażeni, removed – uodpornieni).⁸ Niezwykle istotnym elementem modelowania jest

bowiem znajomość lokalnych danych, obejmujących między innymi liczbę zaszczepionych oraz liczbę zachorowań w danym sezonie.

W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć kilka modeli matematycznych (statycznych i dynamicznych), opisujących efektywność kliniczno-kosztową QIV.^{9,10,11,12,13} Modele te skonstruowano na podstawie danych, pochodzących ze Stanów Zjednoczonych lub krajów rozwiniętych Unii Europejskiej.

Dynamiczny model grypy, zbudowany na podstawie danych ze Stanów Zjednoczonych w latach 2000–2013, przedstawiono w badaniach Crepeya i wsp.⁹ Według autorów zastosowanie szczepionki QIV spowoduje wzrost o 16% protekcji przed szczepem B u osób powyżej 65 r.ż., zaś u osób w wieku 50–64 lat przyczyni się do zmniejszenia zakażeń, wywołanych podtypem B wirusa w zakresie 18–21%.

W 2016 roku na łamach *Value in Health* opublikowano dynamiczny model drzewa decyzyjnego w horyzoncie czasowym 20 lat.¹⁰ Wykazano, że zamiana szczepionek z TIV na QIV oznacza:

- wzrost kosztu szczepionki o 5,4 USD,
- zmniejszenie liczby zachorowań o 16 mln os.,
- uniknięcie 137 600 hospitalizacji,
- uniknięcie 16 100 zgonów,
- zysk 212 000 QALYs.

Reed i wsp.¹² ocenili wpływ QIV na zdrowie publiczne w USA w latach 1999/2000 i 2008/2009. Pokazano istotne zmniejszenie liczby zachorowań (o 2,7 mln), hospitalizacji (21 440) i zgonów (o 1371). W podsumowaniu autorzy wskazali, że holistyczna ocena QIV zależy od sezonu, liczby zakażeń związanych z podtypem B oraz klinicznej efektywności. Na kliniczną efektywność szczepionki ma wpływ błędne wytypowanie szczepu B i duża cyrkulacja wirusa.

W badaniach Uhart i wsp.¹³ dokonano analizy danych z 5 krajów UE (Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii), zgromadzonych podczas 10 sezonów grypowych w latach 2002–2013. Wykazano, że zastosowanie szczepionki czterowalentnej QIV pozwoli w porównaniu ze szczepionką TIV na uniknięcie:

- 1,03 mln (327,9/100 000) dodatkowych przypadków grypy,
- 453 000 (143,9/100 000) wizyt u lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej,
- 672 000 (213,1/100 000) utraconych dni pracy,
- 24 000 (7,7/100 000) hospitalizacji oraz
- 10 000 (3,1/100 000) zgonów.

Zgodnie z szacunkami prowadzonymi w ramach tego badania stwierdzono, że szczepionka QIV jest efektywna kosztowo z perspektywy społecznej. Zastosowanie QIV pozwoli na wygenerowanie 15 mln euro oszczędności na wizytach u lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, 77 mln euro na hospitalizacjach oraz 150 mln euro na utraconych dniach pracy. Deterministyczna analiza wrażliwości pokazana na wykresie tornado wskazuje, że największy wpływ na efektywność kliniczno-kosztową QIV ma wyszczepialność i dopasowanie szczepu B.

W modelu stworzonym przez Preaud i wsp.¹¹ sprawdzono korzyść dla zdrowia publicznego i efekt ekonomiczny w 27 krajach UE dla pięciu grup ryzyka, tj. dzieci w wieku 16–23 msc., kobiet w ciąży, osób pracujących w jednostkach ochrony zdrowia, osób z chorobami przewlekłymi. Wyniki analizy opisano w następujący sposób:

- stan aktualny obejmuje 80 mln zaszczepionych / 180 mln Europejczyków,
- rocznie w sezonie występuje 1,6-2,1 mln przypadków grypy, 45 300–65 600 hospitalizacji, 25 200–37 200 zgonów,
- osiągnięcie 75% wyszczepialności wymaga dodatkowo zaszczepienia 60 mln osób, w tym szczególnie z grup podwyższonego ryzyka,
- brak wyznaczonej 75% wyszczepialności oznacza istotny wzrost liczby zachorowań, dodatkowych wizyt lekarskich, hospitalizacji, powikłań, zgonów.

Na zakończenie warto zwrócić uwagę na raport Kaczora i Wójcika (Aestiomo 2016), w którym autorzy przedstawili przegląd systematyczny 36 badań ekonomicznych dla QIV.

Z raportu tego wynika:

- techniką analityczną była ocena kosztów-użyteczności, jedynie w kilku pracach ograniczono się do prezentacji wydatków i oszczędności związanych z zastosowaniem szczepionki QIV (*Bricks 2015, Jamotte 2015a, Jamotte 2015b, Uhart 2016, You 2014a*);
- w większości odnalezionych badań populację docelową stanowiła **populacja ogólna** (*Barbieri 2013, Bricks 2015, Brogan 2016, De Boer 2016, De Boer 2014, Dolk 2016, Dolk 2015, Duru 2014, Garcia 2015, Jamotte 2015a, Jamotte 2015b, Lee 2013, Lee 2012, Nagy 2016, Meier 2013, Pitman 2013, Thommes 2015, Yang 2016, You 2014a*);
- w kilku publikacjach oceniających zastosowanie szczepionek czterowalentnych przeciw grypie (QIV) ocenianą populacją były osoby starsze;
- dominowała populacja osób **powyżej 65 roku życia** (*Cheng 2015a, Cheng 2015b, Chit 2015b, Clements 2014, Meier 2015, Mullikin 2015, Raviotta 2016, Yang 2014a, You 2014b*) lub wyniki przedstawiono w podziale na poszczególne grupy wiekowe, wyodrębniając populacje dzieci i osób starszych (*Chit 2015a, Uhart 2016, You 2015*). Tylko w jednym odnalezionym badaniu populację docelową stanowiły dzieci poniżej 17 roku życia (*Yang 2014b*). W czterech badaniach populację docelową stanowiły **osoby starsze** (powyżej 65 r.ż.) oraz **osoby ze zwiększonym ryzykiem zachorowań na grypę** (*Garcia 2016, Garcia 2015, Meier 2015, Van Bellinghen 2014*);
- symulację kosztów i wyników zastosowania QIV najczęściej przeprowadzano w długim horyzoncie czasowym, określanym jako dożywotni (*Barbieri 2013, Garcia 2015, Garcia 2016, Meier 2013, Meier 2015, Van Bellinghen 2014, Yang 2014b, Yang 2016*), 20-letnim horyzoncie czasowym (*De Boer 2016, De Boer 2014, Dolk 2016, Nagy 2016*) lub 10-letnim (*Brogan 2016, Lee 2013, Lee 2012, Thommes 2015, Uhart 2016*). W pojedynczych badaniach zastosowano inny horyzont czasowy (*Jamotte 2015b, You 2014b*) bądź też informacja dotycząca okresu czasu nie została przedstawiona, najczęściej ze względu na fakt, że badanie miało formę abstraktu konferencyjnego z ograniczonym opisem metodyki analizy;
- odnalezione analizy zostały przeprowadzone zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy społecznej;
- interwencją ocenianą w poszczególnych analizach ekonomicznych było podanie szczepionki QIV. Komparatorem dla QIV w większości badań była szczepionka trójwalentna (TIV). W badaniu *Chit 2015b* oraz w badaniu *Raviotta 2016* zawarto porównanie ze szczepionką trójwalentną podawaną w wysokich dawkach (HD TIV), w badaniu *Mullikin 2015* porównywaną interwencją była szczepionka trójwalentna adjuwantowa. W trzech badaniach szczepionka QIV była porównywana ze szczepieniami TIV oraz szczepionką trójwalentną żywą (LAIV) (*Clements 2014, Nagy 2016, Meier 2013*). Porównanie QIV z brakiem szczepień odnaleziono w badaniach *Chit 2015b* oraz *Nagy 2016*;

- w zdecydowanej większości przypadków przeprowadzone porównania prowadziły do wniosku o opłacalności szczepionki QIV, szczególnie korzystne wyniki uzyskano w populacji osób starszych, dzieci oraz w populacji osób z podwyższonym ryzykiem zachorowań na grypę. Jedynie w porównaniu ze szczepionką adjuwantową TIV (*Chit 2015b, Mullikin 2015*), HD LIV (*Raviotta 2016*) lub ze stosowaniem w zależności od grupy wiekowej szczepionki QIV lub LAIV (*Nagy 2016*), stosowanie szczepionki QIV nie jest kosztowo-efektywne.

Podsumowanie:

- W nieniejszej pracy przedstawiono analizy farmakoekonomiczne dotyczące efektywności kliniczno-kosztowej wprowadzenia QIV przeciw grypie zawierającej dwa podtypy wirusa B.
- Analizy te są oparte o modele matematyczne, znajdujące zastosowanie dla ocen chorób zakaźnych i szczepień, gdy dane rzeczywiste nie są dostępne. Należy podkreślić, że analizy te nie obejmują danych pochodzących z Polski.
- Przedstawione modele matematyczne powinny być pomocne w podejmowaniu decyzji o finansowaniu tych szczepień ze środków publicznych. Aktualnie w Polsce szczepienia przeciw grypie nie są objęte finansowaniem ze środków publicznych.
- Polska należy do krajów o jednym z najniższych wskaźników wyszczepialności przeciwko grypie.
- Przyczyny tego niekorzystnego stanu rzeczy posiadają charakter złożony i nie do końca zdefiniowany.
- Niski poziom wyszczepialności obserwuje się również wśród pracowników jednostek ochrony zdrowia, co trudno racjonalnie wytłumaczyć.

Piśmiennictwo:

1. Komisja Europejska, 2009 http://www.eph.org/IMG/pdf/seasonflu_rec2009_en.pdf. 2. Kovács G., Kaló Z., Jahnz-Rozyk K. i wsp. Medical and economic burden of influenza in the elderly population in central and eastern European countries; *Hum Vaccin Immunother*; 2014 Feb 1; 10(2): 428–440. 3. Molinari NA. i wsp. *Vaccine*; 2007; 27(25): 5086–5096. 4. Szucs T. *J of Antimicrobial Chemotherapy*; 1999; 4: 11–15. 5. Kaczor M., Wójcik R. *Vaxigrip Tetra*. Czwierowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie. Aestimo s.c, Kraków; 2016. 6. Ambrose C.S., Levin M.J. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2012; 8(1): 81–88. 7. Lis J., Jahnz-Różyk K., Hermanski T., Czech M. Koszty, jakość i wyniki w ochronie zdrowia (ISPOR Book of Terms). *Leksykon podstawowych pojęć ISPOR*, Warszawa, 2009. 8. Brauer F. *Modeling Influenza, Pandemic, and Seasonal Epidemiology*. *Mathematical Epidemiology*, Springer, 2008. 9. Crepey P. i wsp. Retrospective public health impact of a quadrivalent influenza vaccine in the United States. *ORV Supl 9 (Suppl. S1)*, 39–46, 2015, doi:10.1111/irv.12318. 10. De Boer i wsp. w imieniu Global Influenza Initiative. Cost-effectiveness of a quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in the United States. *Value in Health* 2016, <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>. 11. Preaud E. i wsp. Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate *BMC public Health*, 2014, 14, 813. 12. Reed C, Meltzer MI, Finelli L, Fiore A. Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine; *Vaccine* 2012; 30(11): 1993–1998. 13. Uhart M., H. Bricout, E. Clay & Nathalie Largeton; Wpływ szczepionki przeciwko grypie sezonowej na zdrowie publiczne i aspekty ekonomiczne: porównanie czterowalentnych i trójwalentnych szczepionek przeciwko grypie w Europie. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2016, <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1180490>

Skuteczność szczepień przeciw grypie

Ogólnie o ocenie skuteczności szczepień przeciw grypie

Do określania skuteczności szczepionek przeciw grypie stosuje się dwa rodzaje badań: badania kontrolne z randomizacją (RCT) i badania obserwacyjne.

W badaniu RCT wolontariusze są losowo przydzielani do szczepienia przeciw grypie lub placebo (np. sól fizjologiczna). Skuteczność szczepionki mierzy się, porównując częstość występowania grypy u zaszczepionych i niezaszczepionych. Szczepionki mogą być również dopuszczone do obrotu na podstawie badań klinicznych, w których skuteczność szczepionki jest udowodniana na podstawie oceny odpowiedzi immunologicznej, tj. analizy poziomów przeciwciał wytworzonych po podaniu szczepionki.

Drugą formą badania jest badanie obserwacyjne. Istnieje kilka rodzajów badań obserwacyjnych, w tym badania kohortowe i case-control. Badania obserwacyjne oceniają skuteczność szczepienia przeciw grypie przez porównanie występowania grypy wśród osób zaszczepionych z osobami, których nie zaszczepiono. Skuteczność szczepionki to procentowe zmniejszenie częstości występowania potwierdzonej laboratoryjnie grypy (ale także schorzeń grypopodobnych, hospitalizacji, zapaleń płuc itp.) wśród szczepionych osób w porównaniu z osobami niezaszczepionymi, zwykle z uwzględnieniem dodatkowo występujących czynników (jak np. przewlekłe schorzenia czy wiek).

W języku angielskim skuteczność szczepienia badana w powyższych rodzajach badań jest różnie określana. W badaniach RCT, badaniach oceny immunogenności szczepienia ocenia się tzw. *efficacy*, a w badaniach obserwacyjnych – *effectiveness*. Czym różni się *efficacy* od *effectiveness* szczepienia?

Efficacy odnosi się do skuteczności szczepionek mierzonej w RCT zazwyczaj w optymalnych warunkach, w wyselekcjonowanej grupie badanej, natomiast *effectiveness* odnosi się do ochrony mierzonej w badaniach obserwacyjnych obejmujących różnych pacjentów, którzy byli szczepieni w rzeczywistych warunkach.

Ponieważ w wielu krajach szczepienie przeciw grypie jest zalecane wszystkim osobom po ukończeniu 6 miesięcy życia, nie zawsze jest możliwe przeprowadzenie badania RCT z grupą kontrolną osób niezaszczepionych, gdyż przypisanie osób do grupy placebo mogłoby spowodować zagrożenie wywołane zachorowaniem na grypę i wystąpieniem poważnych powikłań, a zatem mogłoby to zostać uznane za nieetyczne przez komisję bioetyczną oceniającą projekt badawczy. Stąd badania immunogenności szczepienia oraz badania oparte na obserwacji często są jedyną opcją pomiaru skuteczności szczepionek przeciw grypie.¹

Badania immunogenności szczepień przeciw grypie opierają się na ocenie przeciwciał przeciw hemaglutyninie. Miana przeciwciał anti-HA ≥ 40 są uznawane jako chroniące przed grypą, aczkolwiek ich poziomy nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki.

Odpowiedź humoralną ocenia się na podstawie ujednoczonych wymagań opracowanych w formie kryteriów oceny odpowiedzi serologicznej na szczepienie przez Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) z European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA, obecnie European Medicine Agency, EMA). Ocenie poddaje się następujące parametry:²

- średnia geometryczna mian przeciwciał – GMT (*geometric mean titers*) przed szczepieniem i po szczepieniu przeciwko grypie,
- średni wzrost poziomu przeciwciał – MFI (*mean fold increase*) po szczepieniu przeciwko grypie, obliczany jako stosunek średniej GMT przeciwciał po szczepieniu do GMT przeciwciał przed szczepieniem (można spotkać również wskaźnik ten określany jako GMTR (*geometric mean titers ratio*),
- współczynnik ochronny (*protection rate*) – czyli wyrażony w procentach odsetek osób z mianami przeciwciał $\geq 1:40$ przed szczepieniem i po szczepieniu przeciwko grypie,
- współczynnik odpowiedzi (*response rate*) – czyli wyrażony w procentach odsetek osób, u których stwierdzono co najmniej czterokrotny wzrost mian przeciwciał po szczepieniu.

Zgodnie z wytycznymi CPMP dla oceny odpowiedzi serologicznej na szczepienie przeciwko grypie, o skutecznej odpowiedzi na szczepienie u osób w wieku 18-60 lat mówimy, gdy:²

- MFI (GMTR) $\geq 2,5$,
- Protection rate $\geq 70\%$,
- Response rate $\geq 40\%$.

Dla osób powyżej 60 roku życia wyznaczono nieco inne progi omawianych parametrów:

- MFI (GMTR) $\geq 2,0$,
- PROT $\geq 60\%$,
- RESP $\geq 30\%$.

W bazach medycznych dostępnych są tysiące artykułów dotyczących badań skuteczności szczepień przeciw grypie. Co roku mamy bowiem nową szczepionkę przeciw grypie, która jest opracowywana z powodu zmian w materiale genetycznym wirusa grypy krążącego w populacji w bieżącym sezonie. Stąd skuteczność szczepienia może być inna każdego roku. Wynika to między innymi z dopasowania składu szczepionki do szczepów wirusa dominujących w danym sezonie.

Ochronne korzyści szczepienia przeciw grypie są zazwyczaj mniejsze w okresach, w których większość krążących wirusów grypy różni się od wirusów grypy używanych do wytwarzania szczepionek. Wirusy grypy ciągle zmieniają się dzięki naturalnemu procesowi znanemu jako drift antygenowy. Jednakże jego stopień oraz jego częstotliwość mogą być różne dla każdego z trzech lub czterech wirusów wchodzących w skład szczepionki przeciw grypie sezonowej. Zatem nawet jeśli krążące wirusy grypy są łagodnie lub umiarkowanie zmienione w porównaniu ze składem szczepionki, to i tak osoby zaszczepione nadal mogą być chronione.

Wpływ na skuteczność szczepienia ma również wiek pacjenta, schorzenia współistniejące, historia wcześniejszych szczepień przeciw grypie, a także szczegóły i rodzaj badania zaprojektowanego do oceny skuteczności.

Przykładowo – w obu badaniach: z randomizacją i badaniach obserwacyjnych istotna jest specyfika wyników mierzonych w badaniu. Niespecyficzne skutki, takie jak: hospitalizacje, zapalenia płuc lub choroby grypopodobne (ILI), mogą wiązać się z infekcjami wirusem grypy, ale także z infekcjami innymi wirusami i bakteriami. *Efficacy/effectiveness* szczepionek przy uwzględnieniu w ocenie niespecyficznych wskaźników będą na ogół niższe w zależności od tego, jaka część mierzonego wyniku jest związana z grypą.

Na przykład w badaniu Bidgesa i wsp.³ wśród zdrowych dorosłych HCP wykazano, że inaktywowana szczepionka przeciw grypie była w 86% skuteczna, jeśli w analizie wzięto pod uwagę przypadki potwierdzonej laboratoryjnie grypy, ale tylko w 10% skuteczna w stosunku do wszystkich chorób układu oddechowego, w tej samej populacji i sezonie.³ Zakażenia wirusem grypy potwierdzone laboratoryjnie, przez RT-PCR lub hodowlę wirusa, są najbardziej specyficznymi wynikami badań *efficacy/effectiveness* szczepionki.

Skuteczność szczepionki czterowalentnej

W sezonie 2017/2018 po raz pierwszy w Polsce dostępna będzie 4-walentna szczepionka przeciw grypie. W piśmiennictwie można znaleźć wyniki wielu badań oceniających immunogenność, efektywność i bezpieczeństwo tych szczepionek, które są dostępne w wielu krajach już od kilku sezonów.

W badaniu Pepina i wsp.⁴ badano bezpieczeństwo i immunogenność czterowalentnej szczepionki przeciw grypie podawanej domięśniowo dzieciom w wieku od 3 do 8 lat. Było to badanie z randomizacją, podwójnie zaślepione, kontrolowane aktywną szczepionką, wieloośrodkowe, przeprowadzone w sezonie grypowym 2013/2014 na półkuli północnej (Finlandia, Meksyk, Polska i Tajwan). Uczestników randomizowano w stosunku 5:1:1 do grup otrzymujących odpowiednio QIV, TIV z B/Victoria* lub TIV z B/Yamagata. Badanie ukończyło 1208 uczestników.

We wnioskach z badania wskazano, iż szczepienie QIV u dzieci w wieku 3-8 lat:

- jest tak samo immunogenne jak TIV dla wspólnych szczepów,
- wywołuje większą immunogenność wobec dodatkowego szczepu typu B,
- indukuje istotną odpowiedź immunologiczną przeciwko 4 szczepom:
 - u osób wcześniej zaszczepionych,* które otrzymały 1 wstrzyknięcie (0,5 ml),
 - u osób uprzednio niezaszczepionych,* które otrzymały 2 wstrzyknięcia w odstępie 28 dni,
- odpowiedzi immunologiczne w podgrupie osób z przewlekłymi chorobami podstawowymi były porównywalne z obserwowanymi w populacji ogólnej.

Z kolei Lu C-Y i wsp.⁵ badali immunogenność i bezpieczeństwo czterowalentnej szczepionki przeciw grypie podawanej domięśniowo dzieciom i młodzieży na Tajwanie. Badanie było prowadzone w sezonie 2013/2014 metodą otwartej próby w grupie 100 dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 17 lat. Wszyscy uczestnicy otrzymali pojedynczą dawkę QIV.

W badaniu tym wykazano, że mimo wysokich wyjściowych mian anty-HA w grupie badanej, preparat szczepionki QIV był immunogeny u dzieci i młodzieży w wieku 9–17 lat.

Immunogenność QIV u osób dorosłych i w podeszłym wieku w wieloośrodkowym badaniu z randomizacją, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym aktywną szczepionką, w którym wzięto udział 1557 dorosłych uczestników, zrandomizowanych w stosunku 5:1:1 do grup pojedynczego wstrzyknięcia szczepionki QIV, zarejestrowanej szczepionki TIV lub eksperymentalnej szczepionki TIV.⁶ Badanie to przeprowadzono w ośrodkach we Francji i w Niem-

czech w sezonie 2011/2012. Celem było wykazanie równoważności odpowiedzi ze strony przeciwciał po podaniu szczepionki QIV w porównaniu z zarejestrowaną na sezon 2011–2012 szczepionką TIV (zawierającą szczep B/Brisbane) oraz eksperymentalną szczepionką TIV (zawierającą szczep B/Florida) oraz wykazanie przewagi pod względem odpowiedzi na każdy ze szczepów typu B w grupie QIV z odpowiedzią na odpowiedni szczep typu B indukowaną u osób immunizowanych przy użyciu szczepionki TIV, w której dany szczep nie występował.

Uzyskane wyniki badania są potwierdzeniem, że inaktywowana szczepionka QIV jest bezpieczna, immunogenna oraz spełnia kryteria immunogenności EMA zarówno u osób dorosłych niebędących w podeszłym wieku, jak i u osób starszych.

Immunogenność QIV była również oceniana w badaniu przeprowadzonym u dzieci i młodzieży oraz dorosłych. Było to także wielośrodkowe badanie z randomizacją, podwójnie zaślepione, kontrolowane aktywną szczepionką, w którym wzięło udział 2090 osób (385 dzieci i młodzieży w wieku 9–17 lat oraz 1705 dorosłych w wieku 18–60 lat). Badanie przeprowadzono w Australii i na Filipinach w sezonie 2012/2013 na półkuli południowej.⁷

Otrzymane wyniki wykazują powtarzalność między seriami, tj. że 3 różne partie przemysłowe QIV indukują równoważną odpowiedź immunologiczną dla każdego z czterech szczepów wirusa 21 dni po szczepieniu w obu grupach wiekowych. Szczepionka QIV indukowała wyraźną odpowiedź ze strony przeciwciał przeciwko wszystkim 4 szczepom w obu grupach i spełniła wszystkie kryteria immunogenności EMA (dotyczące seroprotekcji, GMTR i serokonwersji) dla wszystkich 4 szczepów. Nie określono wprawdzie kryteriów EMA dla dzieci i młodzieży, ale wszystkie parametry odpowiadające kryteriom EMA były wyższe w grupie wiekowej 9–17 lat w porównaniu z grupą wiekową 18–60 lat. Wykazano również, iż pojedyncza dawka szczepionki QIV zapewnia wystarczającą odpowiedź u dorosłych oraz dzieci w wieku powyżej 9 lat.

Podsumowując wnioski z badań nad szczepionką czterowalentną, należy podkreślić, że równoważność szczepionek QIV i TIV wykazano u dorosłych w wieku >18 lat i u osób starszych, a także u dzieci w wieku 3–8 lat. Można stwierdzić, iż immunogenność szczepionki QIV jest taka sama, jak w szczepionce TIV w zakresie tych samych zawartych w szczepionkach antygenów. Co więcej, dodanie drugiego szczepu typu B nie wpłynęło na odpowiedź immunologiczną wobec pozostałych szczepów. Dla szczepionki QIV wykazano większą immunogenność wobec dodatkowych szczepów typu B niż w przypadku szczepionki TIV. Dzięki dodaniu drugiego szczepu typu B szczepionka potencjalnie oferuje szerszy zasięg, zwłaszcza gdy szczepionki TIV zawierają szczep typu B inny niż szczep krążący.

Wykazano, że szczepionka QIV indukuje istotną odpowiedź immunologiczną przeciwko 4 zawartym w niej szczepom zarówno u dzieci wcześniej szczepionych przeciw grypie (otrzymywały 1 wstrzyknięcie), jak i u dzieci szczepionych po raz pierwszy (2 wstrzyknięcia wykonane w odstępie 28 dni). Potwierdza to, że zaproponowany schemat szczepień dla dzieci jest właściwy (2 dawki u niezaszczepionych dzieci w wieku poniżej 9 r.ż.). Jednocześnie potwierdzono, iż odpowiedź immunologiczna w podgrupie osób przewlekle chorych była porównywalna z grupą obserwowanych w populacji ogólnej.

Piśmiennictwo:

1. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination.htm> – dostęp 17.07.2017.
2. Brydak LB. Grypa. Pandemia grypy mit czy realne zagrożenie? Wydawnictwo Rytm, Warszawa 2008, s. 286.
3. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI i wsp. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000; 284(13): 1655–63.
4. Pépin S i wsp. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12(12): 3072.
5. Lu C-Y i wsp. *Trial Vaccinol* 2016; 5: 48.
6. Pépin S i wsp. *Vaccine* 2013; 31(47): 5572.
7. Cadorna-Carlos i wsp. *Vaccine* 2015; 33(21): 2485.

dr hab. n. med. **Ernest Kuchar**

Kierownik Kliniki Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Bezpieczeństwo szczepień przeciw grypie

Doświadczenie ze stosowaniem szczepionek przeciw grypie jest ogromne. Od 1978 roku, gdy wprowadzono do leczenia – nadal stosowaną – trójwalentną szczepionkę inaktywowaną (TIV), podano miliardy jej dawek. Podsumowując uzyskane doświadczenia, Amerykańskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób CDC – (*US Centers for Disease Control and Prevention*) określiło szczepienia przeciw grypie jako bezpieczne i dobrze tolerowane.¹ Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych po szczepieniu TIV należą: zaczerwienienie, stwardnienie, obrzęk i ból w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, dreszcze, gorączka, zmęczenie, osłabienie, objawy grypopodobne, bóle mięśniowe i bóle głowy. Co istotne, z badań z randomizacją, przeprowadzonych z kontrolą placebo, wynika, że działania niepożądane szczepionki TIV poza dolegliwościami w miejscu wstrzyknięcia, nie różnią się od placebo.²

Wprowadzenie na rynek nowej szczepionki czterowalentnej (QIV) wymagało oceny jej bezpieczeństwa. Najnowsze dane dotyczą również szczepionki trójwalentnej (TIV), gdyż we wszystkich badaniach z randomizacją bezpieczeństwo szczepionek czterowalentnych porównywano z dotychczas stosowaną trójwalentną szczepionką TIV. Ze względów etycznych (komisje etyczne nie zgodziłyby się na brak ochrony przed grypą pacjentów w grupie kontrolnej) nie można było zastosować placebo, dlatego działania niepożądane QIV porównano z dotychczasową szczepionką TIV, co powoduje, że możliwa jest jedynie ocena, jaki wpływ na bezpieczeństwo miało uzupełnienie jej składu o dodatkowe antygeny szczepu wirusa grypy typu B.

Ogólny profil bezpieczeństwa szczepionki QIV okazał się być porównywalny ze starszą szczepionką TIV. Można było tego oczekiwać, biorąc pod uwagę tę samą technologię wytwarzania i skład różniący się jedynie dodaniem antygenów drugiego szczepu wirusa grypy typu B do szczepionki QIV, której bezpieczeństwo z kolei oceniono w pięciu podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych z randomizacją. Obejmowały one łącznie 3040 dorosłych w wieku od 18 do 60 lat, 1392 osób powyżej 60 r.ż. i 429 dzieci w wieku od 9 do 17 lat, którzy otrzymali jedną dawkę szczepionki QIV oraz 884 dzieci w wieku od 3 do 8 lat, które otrzymały jedną lub dwie dawki tej szczepionki. Nadzór nad działaniami niepożądanymi polegał na 30-minutowej obserwacji bezpośrednio po szczepieniu, systematycznym monitorowaniu uprzednio zdefiniowanych działań niepożądanych, a także notowaniu zdarzeń zgłaszanych spontanicznie przez 7-28 dni do punktu szczepień lub nadzorowi nad nieprzewidywalnymi działaniami niepożądanymi i nowo rozpoznanymi chorobami przewlekłymi przez 6 miesięcy po szczepieniu.

W badaniu immunogenności oraz powtarzalności między seriami QIV u dorosłych i osób starszych nie stwierdzono różnic w porównaniu z grupą kontrolną (TIV).³ Podobnie w dużym badaniu QIV, w którym oceniano tolerancję szczepionki u dorosłych w wieku ≥ 18 lat, również nie stwierdzono różnic w porównaniu z dorosłymi szczepionymi TIV.⁴

W badaniu GQM01 oceniano bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki QIV podawanej domięśniowo dorosłym i osobom >60 r.ż.⁵ Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożą-

danymi ocenianymi systematycznie w obu grupach badanych (QIV oraz TIV) były: bóle głowy, mięśni i złe samopoczucie. Większość z nich wystąpiła w ciągu 3 dni po wstrzyknięciu, ale nie utrzymywała się dłużej niż 3 dni, zaś nasilenie objawów oceniono jako łagodne (1 stopień). Częstość występowania zgłaszanych spontanicznie zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. Po szczepionce QIV nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE – serious adverse event) ani zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI – adverse events of special interest). W badaniu III fazy GQM04⁶ z kolei, najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym spośród ocenianych systematycznie był w obu grupach (TIV i QIV) ból w miejscu wstrzyknięcia. Natomiast najczęściej zgłaszanymi reakcjami ogólnoustrojowymi były: bóle głowy, złe samopoczucie i bóle mięśni. Częstość występowania reakcji ocenianych systematycznie była podobna w obu badanych grupach. Oceniane systematycznie reakcje w miejscu wstrzyknięcia i reakcje ogólnoustrojowe występowały w ciągu 3 dni po szczepieniu i miały zazwyczaj 1 stopień nasilenia, nie wymagały zatem żadnych interwencji medycznych. W badaniu Pépin S i wsp.,⁷ które objęło dzieci w wieku między 3 a 8 r.ż., nie zaobserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych związanych ze szczepionką QIV w porównaniu z grupą szczepionych TIV.

Podsumowując wyniki najnowszych badań, obie szczepionki przeciw grypowe (TIV i QIV) są bezpieczne i dobrze tolerowane. Profil bezpieczeństwa szczepionki czterowalentnej odpowiada profilowi szczepionki trójwalentnej we wszystkich grupach wiekowych. Zwiększenie liczby antygenów przez dodanie drugiego szczepu typu B do szczepionki TIV nie ma wpływu na bezpieczeństwo jej stosowania.

Działania niepożądane

Podsumowując wyniki 5 badań, działania niepożądane QIV były łagodne i przejściowe. U osób starszych występowały rzadziej niż u dorosłych i dzieci w wieku między 3 a 17 r.ż. Większość działań niepożądanych występowała w pierwszych 3 dniach po szczepieniu i zwykle ustępowała samoistnie w ciągu pierwszej doby, najdalej do 3 dni od pojawienia się objawów. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym we wszystkich badanych populacjach był ból w miejscu wstrzyknięcia (52,8% u dzieci w grupie wiekowej 9-17 lat, 56,5% u dorosłych oraz 25,8% u osób starszych), zaś do pozostałych często występujących należały:

- u osób dorosłych: ból głowy (27,8%), ból mięśni (23%) i złe samopoczucie (19,2%),
- u osób 60+: ból głowy (15,6%) i ból mięśni (13,9%),
- u dzieci 9-17 lat: ból mięśni (29,1%), ból głowy (24,7%), złe samopoczucie (20,3%) i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (10,7%),
- u dzieci 3-8 lat: złe samopoczucie (30,7%), ból mięśni (28,5%), ból głowy (25,7%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (20,5%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (20,4%), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (16,4%) oraz dreszcze (11,2%).

Zgłoszono 1 SAE (ciężki odczyn niepożądany) związany ze szczepionką – przemijająca małopłytkowość u 3-letniej dziewczynki. W pięciu badaniach klinicznych odnotowano łącznie pięć zgonów, przy czym należy pamiętać, że badania objęły osoby w wieku 60+. Żadnego z tych zgonów nie uznano za związany ze szczepionką. Nie zidentyfikowano żadnych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa po podaniu szczepionki QIV osobom w wieku od 3 r.ż.

W badaniach wykazano, że tolerancja QIV nie różni się istotnie od tolerancji dotychczas stosowanej trójwalentnej szczepionki przeciw grypowej, natomiast ze względu na brak porównania z grupą otrzymującą placebo nie sposób ocenić związku przyczynowego między obserwowanymi działaniami niepożądanymi a podaniem QIV.

Biorąc pod uwagę dodanie drugiego szczepu wirusa grypy typu B oraz równie dobrą tolerancję, należy oczekiwać, że stosunek korzyści do ryzyka dla szczepionki QIV jest lepszy niż dla dotychczas dostępnej szczepionki TIV.

Zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uszeregowano według częstości zgodnie z nomenklaturą:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1. Działania niepożądane u dorosłych i osób starszych

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE	CZĘSTOŚĆ
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Powiększenie węzłów chłonnych ⁽¹⁾	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość ⁽¹⁾ , reakcje alergiczne, takie jak: rumień, pokrzywka, ⁽¹⁾ świąd, ⁽²⁾ uogólniony świąd, ⁽¹⁾ alergiczne zapalenie skóry, ⁽¹⁾ obrzęk naczynioruchowy ⁽¹⁾	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy	Bardzo często
Zawroty głowy ⁽³⁾	Niezbyt często
Senność, parestezje	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	
Uderzenia gorąca ⁽⁴⁾	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Duszność ⁽¹⁾	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka, nudności ⁽⁵⁾	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogólne	
Nadmierna potliwość	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączne	
Ból mięśni	Bardzo często
Ból stawów ⁽¹⁾	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Złe samopoczucie ⁽⁶⁾ , ból w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
Dreszcze, gorączka ⁽²⁾ , rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	Często
Zmęczenie, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często
Ostabienie, objawy grypopodobne, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia ⁽¹⁾	Rzadko

⁽¹⁾ U osób dorosłych; ⁽²⁾ Niezbyt często u osób starszych; ⁽³⁾ Rzadko u osób dorosłych; ⁽⁴⁾ U osób starszych; ⁽⁵⁾ Rzadko u osób starszych; ⁽⁶⁾ Często u osób starszych

Tabela 2. Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE	CZĘSTOŚĆ
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Trombocytopenia ⁽¹⁾	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	
Marudzenie, ⁽²⁾ niepokój ⁽²⁾	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy	Bardzo często
Zawroty głowy ⁽²⁾	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka, wymioty, ⁽²⁾ ból w nadbrzuszu ⁽²⁾	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Ból mięśni	Bardzo często
Ból stawów ⁽²⁾	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Złe samopoczucie, dreszcze, ⁽³⁾ ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ⁽³⁾ stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia ⁽³⁾	Bardzo często
Gorączka, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	Często
Zmęczenie, ⁽²⁾ ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia, ⁽²⁾ świąd w miejscu wstrzyknięcia ⁽⁴⁾	Niezbyt często

⁽¹⁾ Zgłoszone u jednego dziecka w wieku 3 lat; ⁽²⁾ Zgłoszone u dzieci w wieku od 3 do 8 lat; ⁽³⁾ Często u dzieci w wieku od 9 do 17 lat; ⁽⁴⁾ Zgłoszone u dzieci w wieku od 9 do 17 lat

U dzieci w wieku od 3 do 8 lat profil bezpieczeństwa szczepionki QIV był podobny po pierwszym i po drugim wstrzyknięciu.

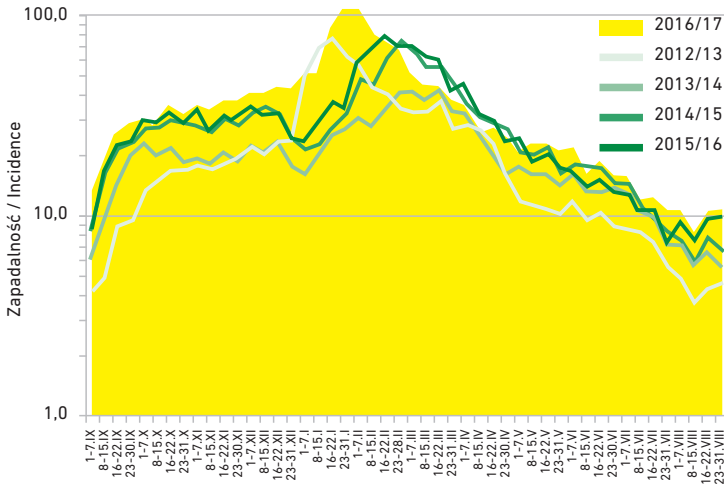
Piśmiennictwo:

1. Grohskopf LA, Socolow LZ, Broder KR i wsp. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. MMWR Recomm Rep. 2016 Aug 26; 65(5): 1-54. 2. Nichol KL, Margolis KL, Lind A, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, Magnan S, Drake M. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults. A randomized, placebo-controlled trial. Arch Intern Med 1996 Jul 22; 156(14): 1546. 3. Vaxigrip Tetra®, Publiczny Raport Oceniający. 2016 (<http://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/47992>) 2. Vaxigrip Tetra®, Charakterystyka produktu leczniczego. 2016 Charakterystyka Produktu Leczniczego Vaxigrip Tetra. 4. Badanie EudraCT 2014-000785-21. 5. Pépin S i wsp. Abstrakt P-296 Options IX for the control of influenza: Chicago, 24–28 sierpnia 2016 r. <http://2016.isirv.org/sites/default/files/docs/2016/isirv-16-fp-web.pdf>. 6. Badanie GQM01 EudraCT 2011-001976-21 oraz Pépin S i wsp. Vaccine 2013; 31: 5572. 7. Badanie GQM04 „Bezpieczeństwo i immunogenność czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie podawanej domięśniowo u dzieci/młodzieży i osób dorosłych” EudraCT 2011-005101-79, NCT01481454, Cadorna-Carlos i wsp. Vaccine 2015; 33: 2485. 8. Pépin S i wsp., Hum Vaccin Immunother 2016; 12(12): 3072.

ZAŁĄCZNIK 1a. Epidemiologia – Grypa: zachorowania, hospitalizacje i zgony

Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę

Średnia dzienna zapadalność (na 100 tys. ludności) wg tygodniowych meldunków w sezonie 2016/2017 w porównaniu do sezonów 2012/2013 - 2015/2016 (www.pzh.gov.pl)



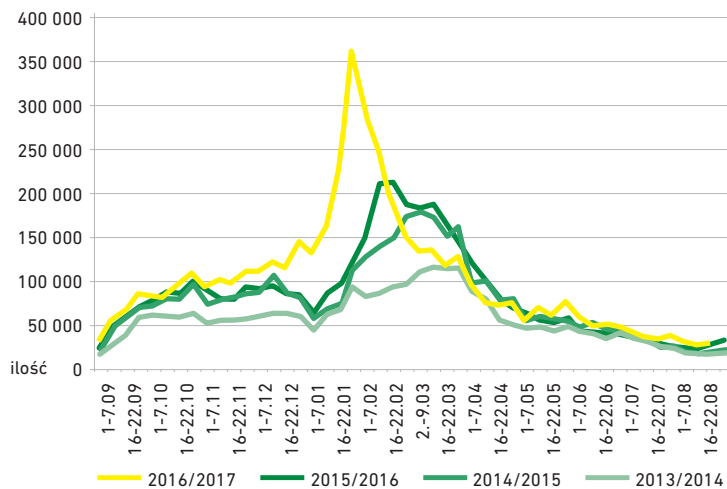
Porównanie liczby zachorowań i hospitalizacji z powodu grypy i podejrzeń zachorowań na grypę w sezonach 2013/2014 - 2016/2017 (www.pzh.gov.pl)

1.09 - 30.08	2013/2014	2014/2015	2015/2016	2016/2017
Zachorowania	2 742 612	3 752 371	4 035 420	4 807 265
Zmiana	-	37%	8%	19%
Hospitalizacje	9 302	12 140	16 041	16 866
Zmiana	-	31%	32%	5%

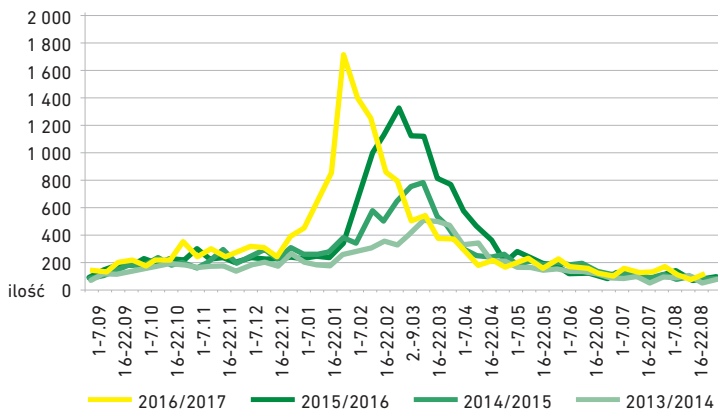
Liczba potwierdzonych zgonów z powodu grypy w czasie ostatnich 5 sezonów grypowych w Polsce (www.pzh.gov.pl)

Sezon	Wiek				Suma
	od 0 do 4	od 5 do 14	od 15 do 64	65+	
2012/2013	3	3	81	33	120
2013/2014	0	1	6	8	15
2014/2015	0	0	9	2	11
2015/2016	3	2	79	56	140
2016/2017	0	0	5	20	25
	6	6	180	119	311

Porównanie dynamiki i sezonowości zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę w sezonach 2013/2014 - 2016/2017 (www.pzh.gov.pl)

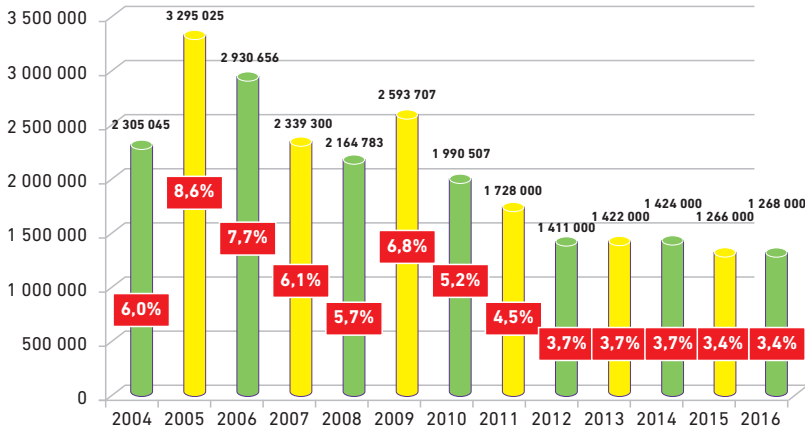


Porównanie dynamiki i sezonowości hospitalizacji z powodu grypy lub podejrzeń grypy w sezonach 2013/2014 - 2016/2017 (www.pzh.gov.pl)

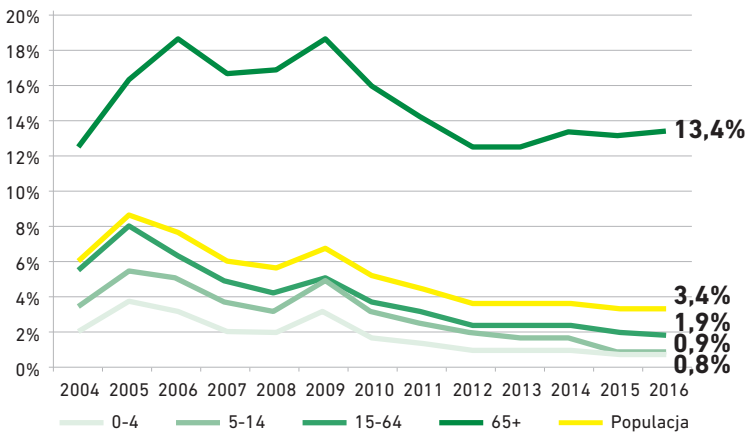


ZAŁĄCZNIK 1b. Epidemiologia - Szczepienia przeciw grypie

Szacunkowe liczby dawek szczepionek przeciw grypie sprzedanych na rynku polskim w latach 2004-2016 oraz poziom wyszczepialności przeciw grypie populacji polskiej



Średnie poziomy zaszczepienia populacji w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2004-2016 (estymacje rynkowe na bazie danych pochodzące od dystrybutorów oraz dostępnych na stronie www.pzh.gov.pl)



ZAŁĄCZNIK 2. Wskazania do szczepień przeciw grypie

W Polsce Główny Inspektor Sanitarny¹ od wielu lat rekomenduje szczepienie przeciw grypie w ramach realizacji Polskiego Programu Szczepień Ochronnych. W roku 2014 te rekomendacje zostały znacząco poszerzone. Główny Inspektor Sanitarny, podobnie jak Advisory Committee on Immunization Practice², zaleca szczepienie przeciw grypie **wszystkim osobom powyżej 6 miesiąca życia**.

Również inne instytucje zdrowia publicznego i towarzystwa naukowe, takie jak: **Zakład Badania Wirusów Grypy, Krajowy Ośrodek ds. Grypy w NIZP-PZH³, Kolegium Lekarzy Rodzinnych⁴, Polskie Towarzystwo Chorób Płuc⁵, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne⁶** wskazują pacjentów chorych przewlekle, jako grupy szczególnie rekomendowane do rocznych szczepień przeciw grypie.

NOWE POLSKIE REKOMENDACJE na rok 2017

Komunikat GIS z dnia 5.01.2017, www.gis.gov.pl

Szczepienie przeciw grypie zalecane jest:

I. Ze wskazań klinicznych i indywidualnych:

a. osobom po transplantacji narządów;

b. przewlekle chorym dzieciom (od ukończenia 6 miesiąca życia) i dorosłym, szczególnie chorującym na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytych zawałach serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurorozwojowe;

c. osobom w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentom po przeszczepie tkanek) i chorym na nowotwory układu krwiotwórczego;

d. dzieciom z grup ryzyka od ukończenia 6 miesiąca życia do 18 roku życia, szczególnie zakażonym 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 przewlekle salicylanami;

e. dzieciom z wadami wrodzonymi serca zwłaszcza sinicznymi, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym;

f. kobietom w ciąży lub planującym ciążę.

II. Ze wskazań epidemiologicznych – **wszystkim osobom od ukończenia 6 miesiąca życia** do stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, w szczególności:

a. zdrowym dzieciom w wieku od ukończenia 6 miesiąca życia do 18 roku życia (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku od ukończenia 6 do ukończenia 60 miesiąca życia);

b. osobom w wieku powyżej 55 lat;

c. osobom mającym bliski kontakt zawodowy lub rodzinny z dziećmi w wieku do ukończenia 6 miesiąca życia oraz z osobami w wieku podeszłym lub przewlekle chorymi (w ramach realizacji strategii kokonowej szczepień);

d. pracownikom ochrony zdrowia (personel medyczny, niezależnie od posiadanej specjalizacji oraz personel administracyjny), szkół, handlu, transportu, funkcjonariuszom publicznym w szczególności: policja, wojsko, straż graniczna, straż pożarna;

e. pensjonariuszom domów spokojnej starości, domów pomocy społecznej oraz innych placówek zapewniających całodobową opiekę osobom niepełnosprawnym, przewlekle chorym lub osobom w podeszłym wieku, w szczególności przebywającym 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.

Piśmiennictwo:

1. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 5.01.2017r. (<http://www.mz.gov.pl>). 2. Prevention and Control of Influenza with Vaccines, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR 2010; 59, (No. RR-8):1-64. (Tłumaczenie opublikowane w Medycynie Praktycznej Wydanie Specjalne 3/2010). 3. Wytyczne Zakładu Badania Wirusów Grypy Krajowego Ośrodka ds. Grypy w NIZP-PZH: Sezon epidemiczny 2012/2013. Zalecenia do szczepień przeciwko grypie (ACIP, WHO 2010r.). Dostępne na: http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/SEZON_EPIDEMICZNY_2012_sklad_szczepionki_19_03_2012_03.pdf 4. Profilaktyka i leczenie grypy Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Wydawnictwo AKTIS, Łódź 2016. 5. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Pneumonologia i Alergologia Polska 2004/72. 6. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Diabetologia doświadczalna i kliniczna, 2011, 11, supl. A, 54.

ZAŁĄCZNIK 3. Przeciwwskazania do szczepień przeciw grypie

Przeciwwskazania do szczepień przeciw grypie:

- anafilaktyczna nadwrażliwość na białko jaja kurzego lub antybiotyki używane w procesie produkcji lub inne składniki szczepionki,*
- ostre choroby gorączkowe,
- ostre choroby o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu, bez względu na to, czy towarzyszy im gorączka, czy też nie,
- zespół Guillain-Barré stwierdzony w okresie 6 tygodni po poprzednim szczepieniu przeciw grypie.**

* osoby takie, jeśli znajdują się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, mogą odnieść korzyść ze szczepienia przeciwko grypie po dokonaniu oceny stopnia nadwrażliwości na składniki szczepionki i odpowiednim odczuleniu.

** osoby takie, jeśli znajdują się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań pogrypowych, mogą odnieść korzyść ze szczepienia przeciwko grypie

Piśmiennictwo:

Zakład Badania Wirusów Grypy, Krajowy Ośrodek ds. Grypy w NIZP-PZH www.pzh.gov.pl (na podstawie: Prevention and Control of Influenza with Vaccines, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010, MMWR 2010; 59, (No. RR-8):1-64.)

ZAŁĄCZNIK 4. Szczepionki przeciw grypie

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 - like virus;
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) - like virus;
B/Brisbane/60/2008 - like virus.

Dla szczepionek czterowalentnych dodatkowo:

B/Phuket/3073/2013-like virus.

Pełne informacje dostępne na:

http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/2017_18_north

b) W Polsce zarejestrowane są następujące szczepionki przeciwko grypie:

Typ szczepionki	Sposób podania	Domięśniowe (IM)		Śródskórne (ID)
	Producent Wskazanie	od 6 m.ż.	od ukończenia 3 r.ż.	60 lat i więcej
typu split ¹	Sanofi Pasteur		VaxigripTetra* (0,5ml) - QIV	
		Vaxigrip (0,5ml) - TIV		IDflu 15 µg (0,1ml) - TIV
	GSK	Fluarix (0,5ml) - TIV		
typu subunit ²	Mylan	Influvac* (0,5ml) - TIV		
	Seqirus	Optaflu** (0,5ml) - TIV		

* Czerwonym kolorem zaznaczono szczepionki, które są dostępne w Polsce w sezonie 2017/2018

1. Inaktywowane szczepionki przeciwko grypie z rozszczepionym wirionem.

2. Szczepionki podjednostkowe, zawierające izolowane antygeny powierzchniowe.

TIV - trójwalentną szczepionką przeciw grypie

QIV - czterowalentną szczepionką przeciw grypie

Szczepionki dostępne są w większości dużych hurtowni farmaceutycznych oraz w aptekach

c) Dawkowanie:

Szczepionki trójwalentne:

Dzieciom od 6. m.ż. do 35. m.ż.:

- ½ dawki - 0,25 ml (1 lub 2 dawki)
- po 4-6 tygodniach następną ½ dawki

Dorostym i dzieciom od 36. m.ż.: 1 dawka - 0,5 ml.

Dzieciom do ukończenia 8 r.ż., które uprzednio nie były szczepione, należy podać drugą dawkę, po 4-6 tygodniach.

Szczepionki czterowalentne:

Dorostym i dzieciom od ukończenia 3 r.ż.: 1 dawka - 0,5 ml.

Dzieciom do ukończenia 8 r.ż., które uprzednio nie były szczepione, należy podać drugą dawkę, po 4-6 tygodniach.



Notatki



Wydanie finansowane ze środków Fundacji Nadzieja dla Zdrowia
w ramach realizacji Ogólnopolskiego Programu Zwalczania Grypy



Więcej na stronie:
www.opzg.pl