

# CZTEROWALENTNA ATENUOWANA SZCZEPIONKA PRZECIWKO GRYPIE DLA DZIECI

## QUADRIVALENT LIVE ATENUATED INFLUENZA VACCINE FOR CHILDREN

Teresa Jackowska, August Wrotek

Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Teresa Jackowska

### STRESZCZENIE

Żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie zawiera 2 szczepy wirusa grypy typu A oraz 2 szczepy wirusa grypy typu B, których skład jest zmieniany rokrocznie zgodnie z rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia. Szczepionka jest przeznaczona do podaży do nosa. W Polsce jest zarejestrowana dla dzieci od 24. miesiąca życia do 18 lat. W niniejszym artykule dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat skuteczności i bezpieczeństwa działania szczepionki, z uwzględnieniem sytuacji szczególnych, takich jak astma oskrzelowa, alergia na białko jaja kurzego, stosowanie leków przeciwwirusowych, salicylanów. Podsumowano także międzynarodowe zalecenia odnośnie do wskazań i przeciwwskazań do szczepienia przeciwko grypie, jak również wyboru szczepionki i optymalnego czasu szczepienia.

**Słowa kluczowe:** szczepienie, grypa, odporność

### ABSTRACT

Live attenuated influenza vaccine contains 2 strains of influenza type A and 2 strains of influenza type B, according to the World Health Organization recommendations, which are actualized annually. The vaccine is given to the nose. In Poland, it is registered for children aged 24 months to 18 years. In the following paper a review on efficacy, effectiveness and safety has been presented, including special conditions like bronchial asthma, allergy to egg, use of antivirals or salicylates. Also, international guidelines and recommendations on indications, and contraindications for influenza vaccination, as well as vaccine choice and optimal timing has been summarized.

**Key words:** vaccination, influenza, immunity

### WSTĘP

Fluenz Tetra – szczepionka przeciw grypie (żywa atenuowana, do nosa) jest zarejestrowana i dopuszczona do obrotu w Unii Europejskiej od 2013 r. [1]. Jej skład jest zgodny z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) dla półkuli północnej [2]. Zalecany skład szczepionki jest publikowany przez WHO osobno dla półkuli

północnej i południowej przed każdym kolejnym sezonem epidemicznym grypy.

Skład szczepionki przeciw grypie dla półkuli północnej na sezon 2020-2021:

- A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 – szczep podobny,
- A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) – szczep podobny,
- B/Washington/02/2019 (linia B/Victoria) – szczep podobny,

- B/Phuket/3073/2013 (linia B/Yamagata) – szczep podobny.

Szczepionka Fluenz Tetra zawiera reasortanty wirusa grypy namnażane w zapłodnionych jajach kurzych pochodzących od zdrowych stad kurzych (żywy atenuowany). Szczepionka zawiera 2 szczepionki wirusa grypy typu A oraz 2 szczepionki wirusa grypy typu B (linii Victoria i Yamagata). Każdy szczep zawarty w szczepionce występuje w ilości  $10^{7(+/- 0,5)}$  FFU (jednostek ognisk fluorescencji, ang. *fluorescent focus units*) [3].

Szczepionka ma postać aerozolu do nosa, jest zawieszoną bezbarwną do jasnożółtej, przezroczystą lub opalizującą, może zawierać małe białe cząstki. Szczepionka w objętości 0,2 ml jest umieszczona w odpowiedniej strzykawce. Natychmiast po podaniu dawki 0,1 ml do jednego nozdrza należy zdjąć ogranicznik i podać drugą dawkę 0,1 ml do drugiego nozdrza. Szczepionki nie można podawać domięśniowo. Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących szczególnej współpracy pacjenta przy podawaniu donosowym szczepionki. Pacjent może oddychać normalnie, nie musi aktywnie wdychać lub wciągać szczepionki do nosa, przy kichnięciu natychmiast po podaniu szczepionki nie ma obawy, że „szczepionka nie wchłonie się” [3].

Szczepionka jest zalecana do zapobiegania grypie u dzieci i młodzieży w wieku od 24 miesięcy do poniżej 18 lat. Mimo że pod inną nazwą handlową (produkt FluMist Quadrivalent) ta sama szczepionka jest zarejestrowana w innych krajach także do czynnego uodpornienia osób dorosłych do 59 lat (np. w Kanadzie) [4] lub do 49 lat (w USA) [5], jednak w Polsce, zgodnie z rejestracją, szczepionka może być stosowana tylko u dzieci [3].

## MECHANIZM DZIAŁANIA

Rokroczne szczepienie przeciwko grypie jest postępowaniem z wyboru z uwagi na dużą zmienność antygenową wirusa, zmiany krążących w środowisku wirusów grypy. W związku z tym rekomendowany przez Światową Organizację Zdrowia skład szczepionki zmienia się w zależności od sezonu, ponadto obserwowane jest zjawisko obniżania się odporności z upływem czasu po szczepieniu. Celem szczepienia jest przygotowanie układu odpornościowego na zbliżający się sezon zwiększonej aktywności wirusa grypy w populacji. Mechanizm *cold-adapted* (dosłownie: „zaadaptowane do zimna”) wraz z wrażliwością na temperaturę oznacza, że wirus replikuje w niższej temperaturze, tzn. w temperaturze odpowiadającej temperaturze nosogardzieli, natomiast

wraz ze wzrostem temperatury, odpowiadającej temperaturze dolnych dróg oddechowych, wirus traci zdolność namnażania, co ma na celu zniwelowanie ryzyka jego namnażania w dolnych drogach oddechowych [3].

## SKUTECZNOŚĆ

Dane dotyczące skuteczności szczepienia w zapobieganiu grypie pochodzą z trzech źródeł, w których oceniano:

1. Skuteczność szczepionki w badaniach klinicznych w porównaniu z placebo (*vaccine efficacy*).
2. Skuteczność szczepionki w badaniach klinicznych w porównaniu z innymi szczepionkami przeciwko grypie (badania *head to head*).
3. Efektywność w populacji (*vaccine effectiveness*), czyli w warunkach rzeczywistych (*real world evidence*).

Ocena skuteczności szczepionki w badaniach klinicznych została przeprowadzona przed wprowadzeniem jej do powszechnego użycia. Badania przeprowadzono na stosowanej wówczas szczepionce trójwartentnej, zawierającej 2 subtypy A oraz 1 linię B (trójwartentna żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie; LAIV3). Żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie (LAIV4) zawiera 2 linie wirusa typu B. Badanie (MI-CP 208), oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo LAIV4 względem LAIV3, opierało się na metodologii *non-inferiority*, czyli nie niższej skuteczności i bezpieczeństwa LAIV4 względem LAIV3.

Do badania włączono 2312 dzieci i młodzieży powyżej 2. r.ż., a przed ukończeniem 18. r.ż. LAIV4 lub LAIV3 podawano w stosunku 3:1:1 [6]. W badaniu udowodniono, że LAIV4 jest nie mniej skuteczna niż LAIV3, co skutkowało uznaniem przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) oraz Europejską Agencję Leków (*European Medicine Agency* – EMA), że wyniki skuteczności LAIV3 można stosować w odniesieniu do LAIV4. Szczepionka Fluenz Tetra (LAIV4) ma identyczny skład jak szczepionka Fluenz (LAIV3), a różnica polega jedynie na dodaniu drugiego szczepu typu B. W badaniu oceniano także bezpieczeństwo LAIV4 wobec LAIV3, nie stwierdzając gorszego profilu bezpieczeństwa.

Zgodnie z danymi przedstawionymi do rejestracji produktu Fluenz Tetra dane dotyczące skuteczności u dzieci i młodzieży obejmują 9 badań z grupą kontrolną, łącznie zaszczepiono ponad 20 000 niemowląt, dzieci i młodzieży przez kolejnych 7 sezonów grypowych [3]. Ocena *head to head* obejmuje 3 bada-

nia z grupą kontrolną, w której podano domięśniowo szczepionkę przeciw grypie. Szczepionka donosowa Fluenz wykazała nieznacznie większą skuteczność niż szczepionka domięśniowa [3].

Badanie *real world evidence*, czyli oceniające rzeczywistą skuteczność szczepionki w populacji pochodzi z Wielkiej Brytanii. W zależności od sezonu epidemicznego skuteczność żywej atenuowanej szczepionki w zapobieganiu hospitalizacji z powodu grypy wynosiła w sezonie:

- a) 2015/2016 dla dzieci w wieku 2-6 lat: 54,5% (dla AH1N1/pdm09 48,3%, dla typu B 70,6%),
- b) 2016/2017 dla dzieci 2-17 lat: 65,8% (dla AH3N2 57%, dla typu B 78,6%),
- c) 2017/2018 dla dzieci 2-17 lat: 26,9% (dla AH3N2 -75,5%, dla typu B 60,8%, dla AH1N1/pdm09 90,3%) [7]. W sezonie tym całkowita skuteczność była znacząco niższa, co było spowodowane słabą skutecznością przeciw AH3N2, mogącą wynikać z pojawienia się nowej podgrupy AH3N2, natomiast skuteczność w zapobieganiu typowi B, a zwłaszcza AH1N1/pdm09 była znacząco wyższa,
- d) 2018/2019 dla dzieci 2-17 lat: 48,6% (dla AH3N2 27,1%, dla AH1N1/pdm09 49,9%) [8].

## BEZPIECZEŃSTWO

Dane dotyczące bezpieczeństwa produktu Fluenz pochodzą z badań obejmujących ponad 29 000 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat oraz badań przeprowadzonych po udzieleniu pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu u ponad 84 000 dzieci i młodzieży [3]. Profil bezpieczeństwa Fluenz Tetra był porównywalny z profilem bezpieczeństwa produktu Fluenz, zaś najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym w badaniach klinicznych było przekrwienie błony śluzowej nosa/wyciek wodnisty z nosa [3]. Natomiast badania efektywności szczepionki (*vaccine effectiveness*) dotyczą bezpośrednio LAIV4.

## ASTMA OSKRZELOWA

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci z astmą oskrzelową pochodzą z badań klinicznych i nadzoru nad bezpieczeństwem produktu po wprowadzeniu na rynek. W badaniu przeprowadzonym przez Gaglani i wsp. [9] w latach 1998-2002 na ponad 12 000 dzieci w wieku 18 miesięcy – 18 lat włączono ok. 11-18% uczestników z napadami świszczącego oddechu w wywiadzie, analizowano wystąpienie chorób dróg oddechowych, w tym

zaostrzeń astmy, wymagających interwencji medycznej. W badaniu tym nie brano pod uwagę liczby podanych dawek szczepionki oraz nie stwierdzono zwiększenia ryzyka choroby.

W badaniu porównującym bezpośrednio bezpieczeństwo stosowania szczepionki żywej atenuowanej i inaktywowanej, do którego włączono ponad 2000 dzieci i młodzieży z rozpoznaną astmą oskrzelową, nie stwierdzono podwyższonego ryzyka zaostrzenia astmy [10]. W rekomendacjach kanadyjskich oraz brytyjskich, a zatem w krajach, w których żywa atenuowana szczepionka jest stosowana w regionalnych lub krajowych powszechnych programach szczepień przeciwko grypie, żywa atenuowana szczepionka u dzieci w wieku 2-18 lat jest zalecana także dla pacjentów z astmą oskrzelową. Wytyczne brytyjskie (*Joint Committee on Vaccination and Immunization – JCVI*) nie zalecają LAIV u dzieci:

- a) z zaostrzeniem objawów astmy,
- b) wymagających użycia leku rozszerzającego oskrzela w ciągu ostatnich 72 godz.

Natomiast u dzieci, które wymagają doustnych steroidów lub intensywnej opieki medycznej z powodu zaostrzenia astmy, ze względu na małą liczbę danych LAIV może być podawana tylko po zleceniu przez specjalistę pełniącego opiekę nad danym pacjentem [11].

Wytyczne kanadyjskie natomiast nie zalecają LAIV w przypadku:

- a) ciężkiej astmy,
- b) epizodów świstów wymagających interwencji medycznej (do 7 dni przed szczepieniem) [12].

Rekomendacje amerykańskie (*Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP*) uznają, że rozpoznanie lub podejrzenie astmy oskrzelowej u dzieci w wieku od 2 do 4 lat jest przeciwwskazaniem do stosowania szczepionki żywej atenuowanej oraz zalecają ostrożność przy jej podaży u dzieci w wieku 5 lat i starszych z astmą oskrzelową [13].

Biorąc pod uwagę aktualny stan wiedzy, badania kliniczne oraz podaż żywej szczepionki w programach szczepień innych krajów, żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie może być stosowana zgodnie z rejestracją produktu leczniczego u dzieci ze stabilną astmą oskrzelową z wyjątkiem postaci ciężkiej.

## ALERGIA NA JAJA KURZE

Różne składniki szczepionek przeciwko grypie mogą powodować reakcje alergiczne czy anafilaktyczne. Nie wszystkie wynikają z zawartości alergenów jaj kurzych, jednak szczególnie uwagę należy zwró-

cić na osoby z reakcjami alergicznymi na jaja kurze w wywiadzie. Trzeba jednak podkreślić, że reakcje alergiczne czy anafilaktyczne mogą wystąpić także u osób bez wcześniejszej alergii w wywiadzie. LAIV4 przygotowywano na embrionach jaj kurzych, dlatego może zawierać śladowe ilości białek jaj kurzych (ilość albuminy mniejsza niż 0,024 mikrograma na 0,2-mililitrową dawkę = 0,12 ug/ml).

Zalecenia ACIP mówią, że w przypadku [13]:

- a) pokrzywki w wywiadzie po jaju kurzym nie ma przeciwwskazań do szczepienia przeciwko grypie przy użyciu dowolnej szczepionki przeciwko grypie, jeśli nie ma innych przeciwwskazań,
- b) wystąpienia w przeszłości innych objawów niż pokrzywka, takich jak obrzęk naczynioruchowy, obrzęki, objawy ze strony dróg oddechowych, łagodne zawroty głowy bądź nawracające wymioty, konieczność podaży epinefryny, lub innych interwencji medycznych szczepienie może być wykonane, jeśli nie ma innych przeciwwskazań; jednak szczepienie powinno być wykonane w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych pod nadzorem osoby zdolnej rozpoznać i postępować w przypadku poważnej reakcji alergicznej,
- c) wcześniejszej ciężkiej reakcji alergicznej po szczepieniu jest to przeciwwskazanie do ponownego podania szczepionki.

Nie ma szczególnego okresu wymaganej obserwacji po szczepieniu dla osób uczulonych na jaja kurze. Podobnie jak przy innych szczepieniach ACIP zaleca 15-minutową obserwację w celu zmniejszenia ryzyka urazu po ewentualnym omdleniu [14, 15].

## WSKAZANIA DO SZCZEPIENIA

Zgodnie z rekomendacjami ACIP od 2010 r. rutynowe szczepienie przeciwko grypie jest zalecane u każdej osoby powyżej 6. miesiąca życia, u której nie ma przeciwwskazań [13]. W pierwszej kolejności powinny być szczepione osoby o podwyższonym ryzyku ciężkiego przebiegu oraz powikłań związanym z grypą. W populacji pediatrycznej są to dzieci od 6. do 59. miesiąca życia. Do grupy ryzyka zaliczane są osoby:

- a) z przewlekłymi chorobami: płuc (włączając astmę oskrzelową), układu sercowo-naczyniowego (poza izolowanym nadciśnieniem tętniczym), nerek, wątroby, neurologicznymi, hematologicznymi, metabolicznymi (w tym cukrzycą),

- b) z immunosupresją, niezależnie od jej przyczyny,
- c) kobiety ciężarne,
- d) w trakcie leczenia aspiryną lub salicylanami (z uwagi na ryzyko zespołu Reye'a),
- e) ze skrajną otyłością (BMI, *body mass index*  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>).

Zgodnie z komunikatem Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020 do szczepienia przeciwko grypie są zalecane szczepionki podawane zarówno domięśniowo, jak i podskórnie oraz donosowo (według wskazań producenta szczepionki) [17].

1. W związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi:
  - 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 przebytym zawale 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 ukończenia 18. r.ż., 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.
2. 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 ukończenia 18. r.ż.

- (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, rehabilitacji leczniczej, leczenia uzależnień, psychiatrycznej opieki zdrowotnej oraz leczenia uzależnienia od narkotyków.

Żywa atenuowana szczepionka przeciwko grypie może być w Polsce stosowana u dzieci po skończonym 2. r.ż., tj. powyżej 24 miesięcy i zgodnie z ChPL **i jest przeciwwskazana** u dzieci i młodzieży [3]:

- a) z nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, np. na żelatynę lub na gentamycynę – z uwagi na możliwość śladowych pozostałości,
- b) z ciężką reakcją alergiczną (anafilaksją) na jaja lub białka jaja kurzego (np. albuminę jaja kurzego),
- c) leczonych salicylanami (ze względu na ryzyko zespołu Reye'a),
- d) z klinicznymi niedoborami odporności (ostre i przewlekle białaczki, chłoniaki, objawowe zakażenie HIV, niedobory odporności komórkowej),
- e) leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów.

Nie należy podawać szczepionki Fluenz Tetra dzieciom i młodzieży z ciężką astmą oskrzelową lub czynnymi chorobami przebiegającymi ze świszczącym oddechem z powodu braku badań klinicznych w tej grupie pacjentów.

Szczepionka Fluenz Tetra **nie jest przeciwwskazana** u dzieci i młodzieży [3]:

- a) z bezobjawowym zakażeniem HIV,
- b) otrzymujących miejscowo/wziewnie kortykosteroidy lub ogólnoustrojowo kortykosteroidy w małych dawkach,
- c) otrzymujących kortykosteroidy jako leczenie substytucyjne, np. w niewydolności nadnerczy.

#### Szczególne środki ostrożności:

A. Istnieje możliwość przeniesienia wirusa na osobę z obniżoną odpornością, w związku z czym należy zawsze poinformować o tym fakcie osobę przyjmującą szczepionkę oraz ich opiekunów prawnych. W badaniach klinicznych szczepionka wykrywalność wirusa szczepionkowego występowała w 2-3. dniu po szczepieniu. Zaleca się, aby pacjenci otrzymujący szczepionkę unikali bliskiego kontaktu z osobami o znacznie obniżonej odporności, np. biorcami szpiku kostnego wymagającymi izolacji przez 1-2 tygodnie po szczepieniu. W sytuacjach, w których styczność z osobami o znacznie obniżonej odporności jest nieunikniona, należy rozważyć potencjalne ryzyko przeniesienia wirusa ze szczepionki przeciw grypie wobec ryzyka zarażenia się i przeniesienia wirusa grypy typu dzikiego. W takiej sytuacji metodą preferowaną powinno być zaszczepienie z użyciem szczepionki inaktywowanej, niezawierającej żywych wirusów.

B. Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa donosowego podawania szczepionki dzieciom z nieskorygowanymi wadami twarzoczaszkowymi.

C. Szczepionka nie jest zalecana do stosowania w czasie ciąży. Pomimo braku niekorzystnego wpływu trójwartentnej szczepionki Fluenz podawanej kobietom w ciąży, zarówno na kobietę, jak i na płód, to brak jest wystarczających danych, aby zalecać szczepionkę żywą atenuowaną ciężarnym, zwłaszcza że jest dostępna szczepionka inaktywowana. Badania na zwierzętach również nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję [3].

D. Szczepionka nie powinna być stosowana podczas karmienia piersią, ponieważ niektóre wirusy mogą przenikać do mleka ludzkiego. Dostępne ograniczone dane na temat trójwartentnej szczepionki Fluenz wskazują, że wirus nie przenika do mleka ludzkiego.

## PODAŻ SZCZEPIONKI

Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (jak przy każdym szczepieniu) należy zapewnić wszystkie środki bezpieczeństwa zgodne z wymaganiami punktu szczepień, dotyczące zarówno wyposażenia punktu szczepień, przeszkolenia personelu medycznego, jak i obserwacji po szczepieniu. Bezpieczeństwo pacjenta jest najważniejsze i nawet przy niskim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych oraz biorąc pod uwagę uwarunkowania prawne, konieczna jest podaż pod nadzorem lekarza mającego odpowiednie uprawnienia do kwalifikacji i prowadzenia szczepień ochronnych [3].

## WYBÓR SZCZEPIONKI

Można użyć dowolnej ze szczepionek (LAIV4, IIV) dla osób, dla których są one odpowiednie. Badania pokazują, że dla rodziców wybierających szczepionkę żywą (donosową) lub inaktywowaną (w iniekcji) różne czynniki mają decydujące znaczenie: 70,9% rodziców wybierających szczepionkę żywą wskazuje na strach dziecka przed igłą/bólem [16]. Wobec bardzo niskiego odsetka wyszczepienia przeciwko grypie populacji dziecięcej w Polsce (0,6% dla dzieci od 6. do 48. miesiąca życia, 0,94% dla dzieci w wieku 5-14 lat w sezonie 2016-2017) argument ten może mieć kluczowe znaczenie dla zwiększenia liczby osób zaszczepionych i dla ochrony populacyjnej [18]. W przypadku osób wybierających szczepionkę inaktywowaną, psychologiczną rolę odgrywa zastrzyk, który w ocenie 29% osób odznacza się wyższą skutecznością [16]. Badania odnośnie do skuteczności szczepień wskazują na bardzo zbliżoną skuteczność obydwu rodzajów szczepień oraz ich bezpieczeństwo.

## SCHEMAT PODAWANIA

1. Dzieci, które w momencie podania pierwszej dawki szczepionki ukończyły 9 lat, powinny otrzymać 1 dawkę szczepionki przeciwko grypie w sezonie.
2. Dzieci, które ukończyły 2 lata, a nie ukończyły 9 lat (w momencie podania pierwszej dawki) i nie były uprzednio szczepione przeciwko grypie, powinny otrzymać 2 dawki szczepionki z zachowaniem co najmniej 4-tygodniowego odstępu pomiędzy nimi.
3. Dzieci, które ukończyły 2 lata, a nie ukończyły 9 lat i otrzymały już co najmniej 2 dawki szczepionki przeciwko grypie (niezależnie od rodzaju

szczepionki), powinny otrzymać 1 dawkę szczepionki.

4. Dzieci, które ukończyły 2 lata, a nie ukończyły 9 lat i otrzymały mniej niż 2 dawki szczepionki przeciwko grypie lub stan ich uodpornienia jest nieznany/niepewny, powinny otrzymać 2 dawki szczepionki. Drugą dawkę podajemy w odstępie co najmniej 4 tygodni.

## CZAS SZCZEPIENIA

Szczepienie należy rozpocząć przed początkiem sezonu grypowego, unikając jednak nadmiernie przedwczesnego podania szczepionki z uwagi na różną długość trwania wysokiej aktywności wirusa grypy w środowisku oraz spadek odporności poszczepiennej wraz z upływem czasu od szczepienia [13].

Zgodnie z wytycznymi ACIP dzieci, które będą wymagały podania 2 dawek szczepionki w jednym sezonie, powinny otrzymać pierwszą dawkę tak szybko, jak tylko szczepionka stanie się dostępną na rynku, tak aby drugą dawkę podać przed początkiem zwiększonej aktywności wirusa grypy [13]. Nie ma zaleceń ponownego szczepienia (rewakwacji jako dawki „przypominającej”) w tym samym sezonie osób, które otrzymały pełny cykl szczepienia (1 lub 2 dawki w zależności od wieku i historii szczepień) [13]. Szczepienie powinno być oferowane przez cały czas krążenia wirusa grypy w populacji, gdy aktualna szczepionka jest dostępna [13]. Należy wykorzystać każdą okazję do zaszczepienia, w tym wizyty kontrolne lub hospitalizacje [13].

Zanotowany w kilku badaniach obserwacyjnych czy w analizie *post hoc* badania randomizowanego spadek efektywności szczepienia (*vaccine effectiveness* – VE) w ciągu sezonu wraz z upływem czasu od szczepienia nie był jednoznacznie związany z grupami wiekowymi, sezonami czy subtypami wirusa grypy i mógł także wynikać z błędu, wpływu nieanalizowanych zmiennych (*bias, unmeasured confounding*), pojawienia się w trakcie sezonu wariantów antygenowych wirusa czy przesunięcia antygenowego (*antigenic shift*) [19-27].

Według niektórych autorów spadek skuteczności w większej mierze dotyczy wirusa grypy A(H3N2) niż A(H1N1) czy typów B [28, 29].

Dzieci, zwłaszcza młodsze, a także osoby starsze były bardziej narażone na spadek VE [21]. Stopień spadku VE jest różny w zależności od badania: amerykańska analiza 4-sezonowa (2011-2012 do 2014-2015) wykazała średni spadek VE o 7% na miesiąc dla A(H3N2) i typu B oraz 6-11% dla A(H1N1) pdm09 [23]. VE powyżej zera utrzymywała się przez co najmniej 5 do 6 miesięcy po szczepieniu.

W drugim badaniu statystycznie istotna VE utrzymywała się przez 180 dni po szczepieniu na poziomie 54-67% [22].

Europejskie badania wykazały spadek VE do 0% w 111. dniu po szczepieniu dla A(H3N2), dłużej utrzymywała się VE przeciw typowi B, natomiast przeciw A(H1N1) utrzymywała się przez cały sezon [29].

Biorąc pod uwagę możliwy spadek skuteczności szczepienia wraz z upływem czasu od szczepienia, należy unikać przedwczesnego podawania szczepionki przeciwko grypie sezonowej. Z drugiej strony, biorąc pod uwagę datę ważności szczepionki – 18 tygodni od daty wyprodukowania – szczepienia nie należy odkładać, aby zrealizować schemat szczepienia (1 lub 2 dawki) w przeznaczonym na to czasie. Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień (ACIP) szczepionkę przeciwko grypie najlepiej podać do końca października [14].

## CZAS POTRZEBNY DO WYTWORZENIA ODPORNOŚCI

Podobnie jak w przypadku szczepionki inaktywowanej przyjmuje się 1-2 tygodnie po szczepieniu jako okres niezbędny do rozwinięcia odporności.

## KOADMINISTRACJA Z INNYMI SZCZEPIONKAMI

Nie badano koadministracji LAIV z inaktywowanymi szczepionkami, natomiast przeprowadzono badania jednoczesnej podaży LAIV3 z żywymi atenuowanymi szczepionkami przeciw odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej i podawanej doustnie szczepionce przeciw wirusowi polio.

Zgodnie z wytycznymi ACIP LAIV4 może być podawana jednocześnie z innymi żywymi lub inaktywowanymi szczepionkami. Po podaży LAIV4 inne żywe szczepionki mogą być podane po minimum 4 tygodniach [14]. Nolan i wsp. [30] podawali LAIV3 razem z MMR-V, nie stwierdzając zmniejszonej odpowiedzi na którykolwiek z antygenów szczepionek. Natomiast Lum i wsp. [31] przy podawaniu LAIV3 jednocześnie z MMR obserwowali zmniejszoną odpowiedź na różyczkę. Jednak zmiana ta może nie mieć znaczenia klinicznego przy immunizacji szczepionką przeciw różyczce w schemacie dwudawkowym. Nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian w odpowiedziach immunologicznych na szczepionki przeciw odrze, śwince, ospie wietrznej. W obu badaniach podawanie jednoczesno-

wo szczepionek żywych nie miało wpływu na profil bezpieczeństwa. Ta obserwacja dotycząca podaży trójwalentnej szczepionki Fluenz odnosi się również do podawania szczepionki Fluenz Tetra.

## PODAŻ Z INHIBITORAMI NEURAMINIDAZY

Z uwagi na wpływ inhibitorów neuraminidazy (oseltamiwir) na wirusy zawarte w szczepionce nie należy szczepić do 48 godz. po zakończeniu leczenia inhibitorami neuraminidazy. W przypadku, gdy do 2 tygodni od szczepienia wystąpią wskazania medyczne do podania inhibitora neuraminidazy, wówczas należy przyjąć, że szczepienie mogło nie być w pełni skuteczne i rozważyć ponowne podanie szczepionki lub szczepienie preparatem inaktywowanym [13].

## SALICYLANY A SZCZEPIENIE

Szczepionki Fluenz Tetra nie należy podawać dzieciom i młodzieży leczonym salicylanami, jak również nie należy stosować salicylanów u dzieci i młodzieży przez 4 tygodnie po szczepieniu, chyba że jest to ważne wskazanie medyczne [3].

## PODSUMOWANIE

1. **Kto powinien być szczepiony** – każde dziecko po ukończeniu 2. r.ż., a przed ukończeniem 18. r.ż., bez przeciwwskazań.
2. **Przy kwalifikacji do szczepienia należy pamiętać o przeciwwskazaniach do podawania szczepionek, w tym szczególnie żywych.**
3. **Wybór szczepionki.** W celu uodpornienia przeciwko grypie sezonowej można użyć dowolnej dostępnej szczepionki: czterowalentnej żywej atenuowanej donosowej szczepionki przeciwko grypie lub inaktywowanej domięśniowej szczepionki przeciw grypie u osób, dla których są one odpowiednie. Kluczowym argumentem, który przekona rodziców do szczepienia szczepionką donosową przeciwko grypie, może być jej łatwość podania w sposób bezbolesny dla dziecka.
4. **Schemat szczepienia.** Szczepionki przeciwko grypie należy stosować zgodnie z rejestracją dotyczącą wieku pacjenta oraz liczby dotychczas przyjętych dawek.
5. **Stosowanie leków przeciwwirusowych.** Nie szczepić do 48 godz. od zakończenia podawania oseltamiwiru. Nie należy stosować inhibitorów neuraminidazy w okresie do 2 tygodni od szcze-

pienia, w przypadku wskazań do ich zastosowania należy rozważyć powtórzenie szczepienia lub szczepienie preparatem z inaktywowanym wirusem grypy.

6. **Dzieci z astmą oskrzelową.** Szczepionka może być stosowana u dzieci z astmą oskrzelową, jeśli astma jest ustabilizowana. Nie należy podawać szczepionki w przypadku ciężkiej astmy oskrze-

lowej, definiowanej jako aktualne leczenie dostnymi lub wysokimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów, przy obecności świstów wymagających interwencji medycznej w okresie 7 dni przed szczepieniem.

7. **Termin ważności szczepionki** upływa 18 tygodni od daty wyprodukowania.

## PIŚMIENNICTWO

1. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fluenz-tetra#authorisation-details-section> [data dostępu: 19.11.2019].
2. WHO, Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2020-2021 northern hemisphere influenza season, 28 February 2020.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluenz Tetra [data dostępu: 08.05.2020].
4. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2019-45/issue-6-june-6-2019/ccdrv45i06a01-eng.pdf> [data dostępu: 15.09.2019].
5. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/rr/rr6703a1.htm> [data dostępu: 15.09.2019].
6. <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm294691.pdf> [data dostępu: 3.12.2018].
7. Pebody R., Djennad A., Ellis J. i wsp.: End of season influenza vaccine effectiveness in adults and children in the United Kingdom in 2017/18. *Euro Surveill* 2019; 24 (31). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.31.1800488.
8. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/839350/Surveillance\\_of\\_influenza\\_and\\_other\\_respiratory\\_viruses\\_in\\_the\\_UK\\_2018\\_to\\_2019-FINAL.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/839350/Surveillance_of_influenza_and_other_respiratory_viruses_in_the_UK_2018_to_2019-FINAL.pdf) [data dostępu: 19.11.2019].
9. Gaglani M.J., Piedra P.A., Riggs M. i wsp.: Safety of the intranasal, trivalent, live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children with intermittent wheezing in an open-label field trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27 (5): 444-452.
10. Fleming D.M., Crovari P., Wahn U. i wsp.: Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (10): 860-869.
11. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/824584/Childhood\\_flu\\_programme\\_information\\_for\\_healthcare\\_practitioners\\_2019\\_to\\_2020.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/824584/Childhood_flu_programme_information_for_healthcare_practitioners_2019_to_2020.pdf) [data dostępu: 15.09.2019].
12. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2019-45/issue-6-june-6-2019/ccdrv45i06a01-eng.pdf> [data dostępu: 15.09.2019].
13. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/rr/rr6703a1.htm> [data dostępu: 15.09.2019].
14. Ezeanolue E., Harriman K., Hunter P. i wsp.: General best practice guidelines for immunization. Best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf> [data dostępu: 15.09.2019].
15. Erlewyn-Lajeunesse M., Brathwaite N., Lucas J.S., Warner J.O.: Recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to egg. *BMJ* 2009;339:b3680. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3680>.
16. Santibanez T.A., Kahn K.E., Bridges C.B.: Do parents prefer inactivated or live attenuated influenza vaccine for their children? *Vaccine* 2018; 36 (48): 7300-7305. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.10.042.
17. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z dnia 16 października 2019 r. Poz. 87. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020.
18. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/seasonal-influenza-antiviral-use-2018.pdf> [data dostępu: 15.09.2019].
19. Castilla J., Martínez-Baz I., Martínez-Artola V. i wsp.: Primary Health Care Sentinel Network; Network for Influenza Surveillance in Hospitals of Navarre. Decline in influenza vaccine effectiveness with time after vaccination, Navarre, Spain, season 2011/12. *Euro Surveill* 2013; 18: 20388. <https://doi.org/10.2807/ese.18.05.20388-en>.
20. Kissling E., Valenciano M., Larrauri A. i wsp.: Low and decreasing vaccine effectiveness against influenza A(H3) in 2011/12 among vaccination target groups in Europe: results from the I-MOVE multicentre casecontrol study. *Euro Surveill* 2013; 18: 20390. <https://doi.org/10.2807/ese.18.05.20390-en>.
21. Belongia E.A., Sundaram M.E., McClure D.L. i wsp.: Waning vaccine protection against influenza A (H3N2) illness in children and older adults during a single season. *Vaccine* 2015; 33: 246-251. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.06.052>.
22. Radin J.M., Hawksworth A.W., Myers C.A. i wsp.: Influenza vaccine effectiveness: Maintained protection throughout the duration of influenza seasons 2010-2011 through 2013-2014. *Vaccine* 2016; 34: 3907-3912. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.05.034>.
23. Ferdinands J.M., Fry A.M., Reynolds S. i wsp.: Intraseason waning of influenza vaccine protection: Evidence from the US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011-12 through 2014-15. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 544-550.
24. Puig-Barberà J., Mira-Iglesias A., Tortajada-Girbés M. i wsp.: Valencia Hospital Network for the Study of Influen-

- za and other Respiratory Viruses (VAHNSI, Spain). Waning protection of influenza vaccination during four influenza seasons, 2011/2012 to 2014/2015. *Vaccine* 2017; 35: 5799-5807. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.035>.
25. Ray G.T., Lewis N., Klein N.P. i wsp.: Intra-season waning of influenza vaccine effectiveness. *Clin Infect Dis* 2018.
26. Pebody R., Andrews N., McMenamin J. i wsp.: Vaccine effectiveness of 2011/12 trivalent seasonal influenza vaccine in preventing laboratory confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: evidence of waning intra-seasonal protection. *Euro Surveill* 2013; 18: 20389. <https://doi.org/10.2807/ese.18.05.20389-en>.
27. Petrie J.G., Ohmit S.E., Truscon R. i wsp.: Modest waning of influenza vaccine efficacy and antibody titers during the 2007-2008 influenza season. *J Infect Dis* 2016; 214: 1142-1149. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw105>.
28. Puig-Barberà J., Mira-Iglesias A., Tortajada-Girbés M. i wsp.: Valencia Hospital Network for the Study of Influenza and other Respiratory Viruses (VAHNSI, Spain). Waning protection of influenza vaccination during four influenza seasons, 2011/2012 to 2014/2015. *Vaccine* 2017; 35: 5799-5807. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.035>.
29. Kissling E., Nunes B., Robertson C. i wsp.: I-MOVE case-control study team. I-MOVE multicentre case-control study 2010/11 to 2014/15: Is there within-season waning of influenza type/subtype vaccine effectiveness with increasing time since vaccination? *Euro Surveill* 2016; 21: 30201. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.16.30201>.
30. Nolan T., Bernstein D.I., Block S.L. i wsp.: LAIV Study Group. Safety and immunogenicity of concurrent administration of live attenuated influenza vaccine with measles-mumps-rubella and varicella vaccines to infants 12 to 15 months of age. *Pediatrics* 2008; 121: 508-516. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1064>.
31. Lum L.C., Borja-Tabora C.F., Breiman R.F. i wsp.: Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children. *Vaccine* 2010; 28: 1566-1574. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.11.054>.

**Praca zrealizowana w ramach grantu CMKP 501-1-020-19-20.**

**Adres do korespondencji:**

**Prof. dr hab. n. med. TERESA JACKOWSKA**

Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego  
ul. Marymoncka 99/103, 01-809 Warszawa  
tel./faks: 22 864 11 67  
e-mail: tjackowska@cmkp.edu.pl

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.