

Bezpieczeństwo szczepienia przeciw grypie u chorych na astmę**Safety of influenza vaccination in asthmatics**

Tomasz Kmiecik, Karolina Sęk, Paweł Górski

Klinika Pulmonologii i Alergologii Katedry Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. med. P. Górski

Summary: The common cause of exacerbations in asthmatics are viral infections. Influenza infection especially increases the risk of respiratory exacerbations. The ACIP report puts asthma among indications to regular influenza vaccinations. In practice, many physicians doubt in effectiveness and safety of vaccination in patients suffering from allergy. It caused such procedures were not included in asthma guidelines published by other authors. Our study confirmed the safety of influenza split vaccine vaccination in asthmatics. We proved that vaccination had not any influence on asthma control in 14-day period after injection. We showed also high frequency of, mostly local, side effects. These events were generally mild and transient.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006; 74: 365–371**Key words:** asthma, allergy, influenza, vaccination, exacerbation**Wstęp**

Infekcje wirusowe u chorych na astmę są częstą przyczyną nasilenia objawów obturacji oskrzeli [14]. Zachorowania na grypę noszą ze sobą ryzyko powikłań, zwłaszcza w zakresie układu oddechowego [18]. Raport *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) przy *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) wymienia zatem astmę wśród wskazań do regularnego szczepienia przeciw grypie [5]. W praktyce jednak wielu lekarzy wątpi w skuteczność szczepień lub kwestionuje ich bezpieczeństwo u pacjentów chorych na astmę, dlatego też procedura ta nie została umieszczona w wytycznych postępowania w astmie, opublikowanych przez inne gremia [11,24].

Badanie stanowi próbę odpowiedzi na pytanie dotyczące bezpieczeństwa szczepienia przeciw grypie u chorych na astmę. Jego wyniki pozwalają wiarygodnie określić ryzyko szczepienia przeciw grypie w populacji polskiej.

Cel badania

Głównym celem badania była ocena występowania zaostrzeń astmy związanych ze szczepieniem. Ocenie poddano również wystąpienie miejscowych i ogólnych działań niepożądanych badanej szczepionki u pacjentów chorych na astmę.

Material i metody

Badanie wykonano metodą randomizowanej, wieloosrodkowej, podwójnie ślepej próby typu *cross-over*; kontrolowanej placebo. Ocenie poddano chorych na

astmę w wieku 18–65 lat. Zakwalifikowano ich na podstawie wywiadu, dodatnich wyników skórnych testów punktowych lub obecności w surowicy swoistych przeciwciał IgE przeciwko antygenom pyłków roślin, kota, roztoczy kurzu domowego lub zarodników pleśni. Ponadto podstawą włączenia był dodatni wynik spirometrycznej próby rozkurczowej lub spirometrycznej próby prowokacyjnej, przeprowadzonych zgodnie ze standardami opisanymi w wytycznych GINA 2002 [12]. Z badania wykluczono pacjentów ze zdiagnozowaną alergią na składniki szczepionki, w tym białko jaja kurzego, neomycynę, formaldehyd oraz oktoksynol-9, osoby z wrodzonymi lub nabytymi zespołami niedoborów odporności, chorobami autoimmunologicznymi, koagulopatiami, ciężkimi schorzeniami ogólnoustrojowymi, po przebytych zespole Guillain-Barré oraz kobiety w ciąży.

Inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie typu *split* (Vaxigrip®) oraz placebo w postaci ampulek 0,5 ml/dawkę dostarczyła firma Aventis Pasteur. Ampułki wstrzykiwano domięśniowo w mięsień naramienny, po miejscowym odkażeniu skóry alkoholem izopropylowym. Szczepionkę otrzymało 288, zaś placebo – 290 chorych na astmę. Kobiety stanowiły 63,6% ogółu pacjentów.

Po każdej iniekcji, w trakcie 14-dniowej samoobserwacji, pacjenci o godzinie 08.00 i 20.00 opisywali w dzienniczku:

- natężenie objawów astmy w 4-stopniowej skali, wartość PEF, zużycie leków przeciwastmatycznych, kontakty z personelem medycznym;
- miejscowe objawy niepożądane: ból, świąd, obrzęk, zaczerwienienie, naciek, obecność wybroczyn;

- ogólne objawy niepożądane: gorączkę, osłabienie, ból głowy, ból stawów, ból mięśni, dreszcze, obfite pocenie się, złe samopoczucie;
- ewentualne inne, nietypowe objawy niepożądane.

Uzyskane dane poddano dalszej analizie, oceniając częstość łagodnych i ciężkich zaostrzeń astmy. Za kryterium rozpoznania ciężkiego zaostrzenia astmy uznano:

- hospitalizację lub konieczność uzyskania natychmiastowej doraźnej pomocy z powodu astmy;
- potrzebę rozpoczęcia terapii doustnymi glikokortykosteroidami lub co najmniej dwukrotne zwiększenie ich dawki;
- obniżenie wartości PEF poniżej 60% najlepszego wyniku uzyskanego u badanego.

Za kryterium rozpoznania łagodnego zaostrzenia astmy uznano:

- konieczność dodatkowej wizyty u lekarza z powodu astmy;
- co najmniej dwukrotne zwiększenie dawki długodziałających β 2-mimetyków, wziewnych glikokortykosteroidów, inhibitorów fosfodiesterazy lub leków antyleukotrienowych;
- obniżenie wartości PEF do 60–80% wartości najlepszej;
- punktowy wynik natężenia objawów astmy > 4 ;
- doraźne użycie > 2 dodatkowych inhalacji krótkodziałających β 2-agonistów w ciągu doby ponad zużycie podstawowe.

Analizując objawy niepożądane, oceniono częstość każdego z nich, jak również sumarycznie częstość wszystkich miejscowych oraz uogólnionych objawów niepożądanych. Analizę statystyczną wyników przeprowadzono programem SAS 8.2.

Wyniki

W trakcie 14-dniowej obserwacji u 28,3% (95% CI = 23,2–33,9) pacjentów otrzymujących szczepionkę i u 25,5% (95% CI = 20,3–30,6) pacjentów otrzymujących placebo wystąpił przynajmniej jeden objaw zaostrzenia astmy. Ciężkie zaostrzenie astmy wystąpiło u 3,1% (95% CI = 1,4–5,9) poddanych szczepieniu, zaś u 1,4% (95% CI = 0,4–3,5) otrzymujących placebo (ryc. 1).

Ciężkie zaostrzenie przejawiało się wyłącznie jako spadek wartości PEF $< 60\%$ najlepszego wyniku u pacjentów obu grup i zostało zaobserwowane tylko w jednym z czterech ośrodków prowadzących badanie. Wśród łagodnych objawów zaostrzenia astmy dominowały: spadek PEF do 60–80% oraz nasilenie objawów subiektywnych astmy do warto-

ści przewyższających 4 punkty (ryc. 2). Nie zaobserwowano istotności statystycznej różnic pomiędzy szczepionymi a otrzymującymi placebo.

Średnia liczba objawów zaostrzenia, średnia liczba epizodów zaostrzeń oraz średni czas trwania zaostrzenia nie różniły się istotnie pomiędzy grupami szczepionych i poddanych działaniu placebo (ryc. 3).

Miejscowe objawy niepożądane po podawaniu szczepionki występowały częściej (67,5% badanych, 95% CI = 61,7–72,9) niż po podawaniu placebo (19,6% badanych, 95% CI = 15,1–24,7) (ryc. 4). Zaobserwowano związek każdego z ocenianych objawów ze szczepieniem przeciw grypie (ryc. 5).

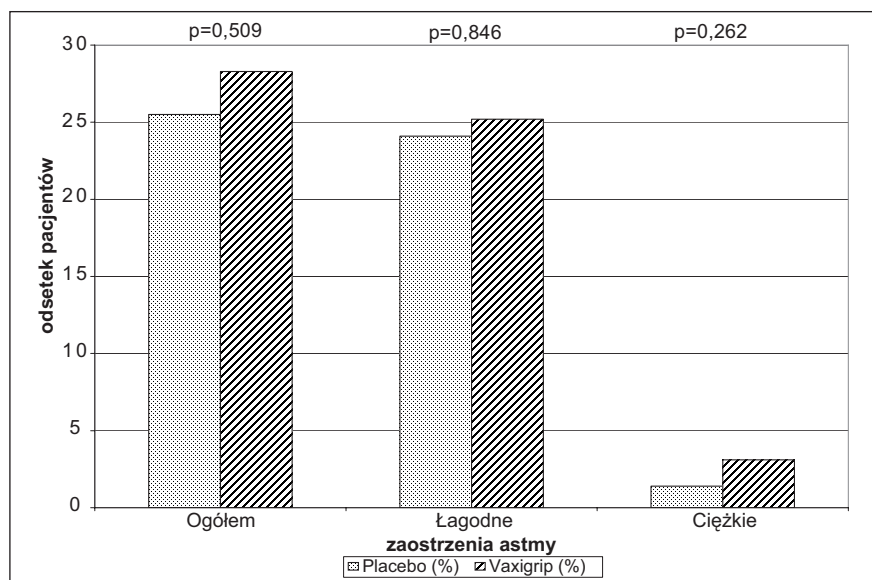
Oceniane sumarycznie, układowe objawy niepożądane, takie jak: gorączka, osłabienie, ból głowy, bóle stawów, bóle mięśni, dreszcze, obfite pocenie się, złe samopoczucie, występowały częściej po szczepionce (64,3% badanych, 95% CI = 59,6–70,9) niż po placebo (53,8, 95% CI 48,9–60,8) (ryc. 4), co w szczególności dotyczyło jedynie osłabienia i złego samopoczucia (ryc. 6).

Omówienie

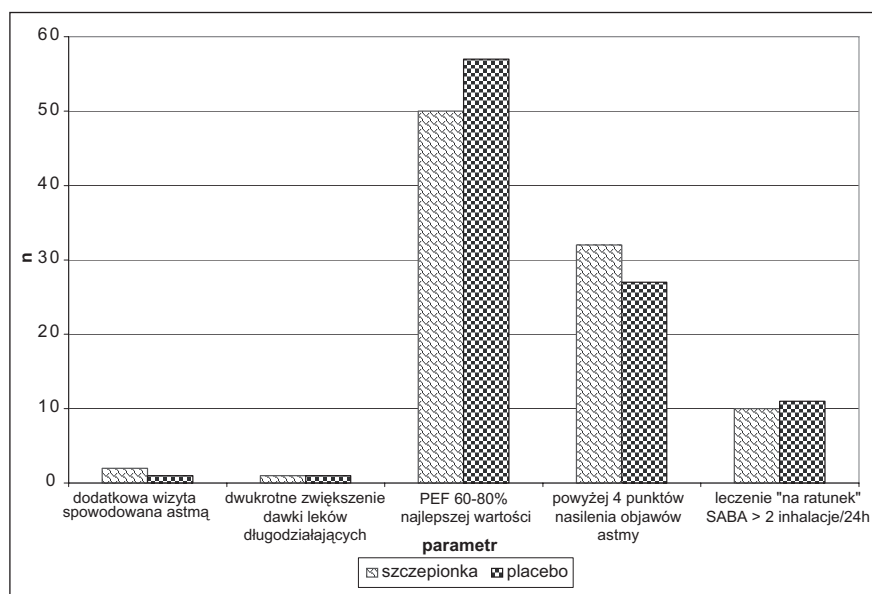
Grypa jest chorobą zakaźną wywołaną przez trzy typy wirusa: A, B i C. Wirus grypy podlega stałym zmianom antygenowym, tzw. dryftowi antygenowemu. Wśród wirusów grypy A wykazano również możliwość tworzenia się nowych podtypów na drodze wymiany genowej [25].

U osób zdrowych grypie towarzyszy często obturacja oskrzeli. Parametry wentylacyjne pogarszają się natomiast w przebiegu grypy u chorych na astmę lub POChP [14]. U osób chorujących przewlekle grypa nie tylko pogarsza przebieg schorzenia podstawowego, ale łatwiej prowadzi do zapalenia płuc [18].

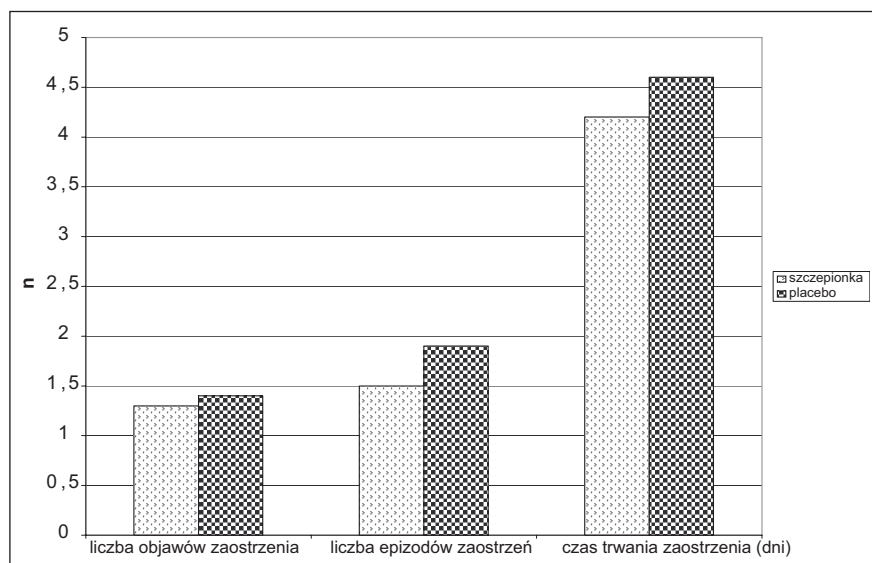
Współczesne szczepionki przeciw grypie zawierają antygeny trzech szczepów wirusa, będących najbardziej prawdopodobną przyczyną epidemii w danym roku. Obecnie dostępne szczepionki wyprodukowano bądź to z wirionów atenuowanych (*attenuated cold-adapted*) jako preparat donosowy, bądź też z wirionów rozszczepionych (*split*) lub oczyszczonych antygenów powierzchniowych (*sub-unit*) [5]. W Polsce używa się wyłącznie szczepionek typu *split* lub *sub-unit*. Szczepionka złożona z atenuowanych wirusów, dostępna w Rosji i Stanach Zjednoczonych, wydaje się dawać ochronę bardziej długotrwałą oraz reakcje krzyżowe, zmniejszające ryzyko zakażenia innymi szczepami tego samego podtypu. Ze względu na duże ryzyko działań niepożądanych, w tym o charakterze infekcji zbliżonej w przebiegu do zakażenia dzikim wirusem, szczepionka ta nie jest zalecana u dzieci do 5. rż., u dorosłych po 50. rż., u kobiet ciężarnych lub



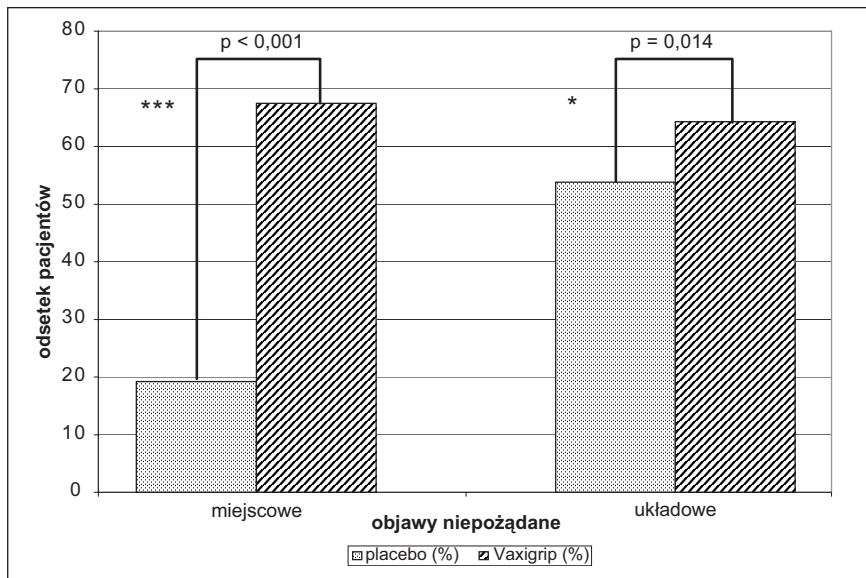
Rycina 1. Częstość zaostrzeń astmy u chorych otrzymujących bądź szczepionkę, bądź placebo
Figure 1. Asthma exacerbation rate in patients receiving influenza vaccine and placebo



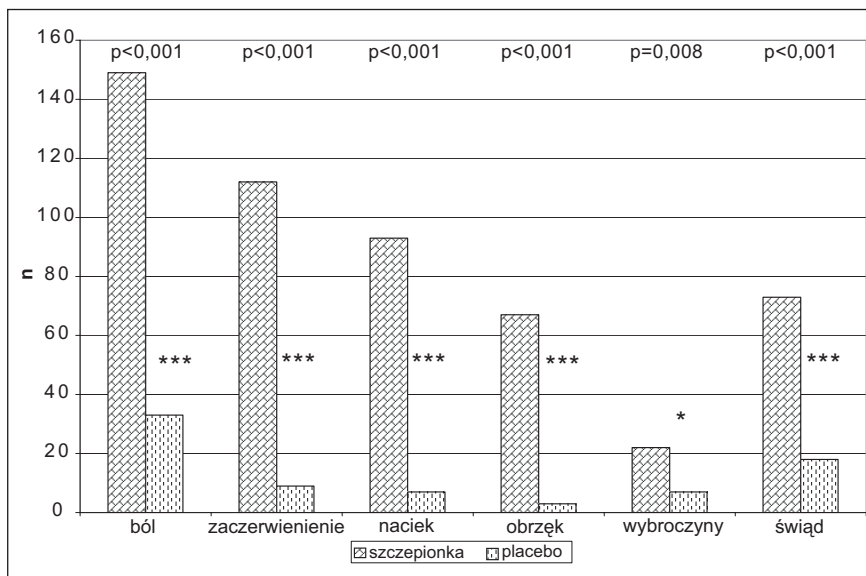
Rycina 2. Częstość parametrów zaostrzeń astmy wśród szczepionych przeciwko grypie lub otrzymujących placebo
Figure 2. Frequency of asthma exacerbation parameters in patients receiving influenza vaccine and placebo



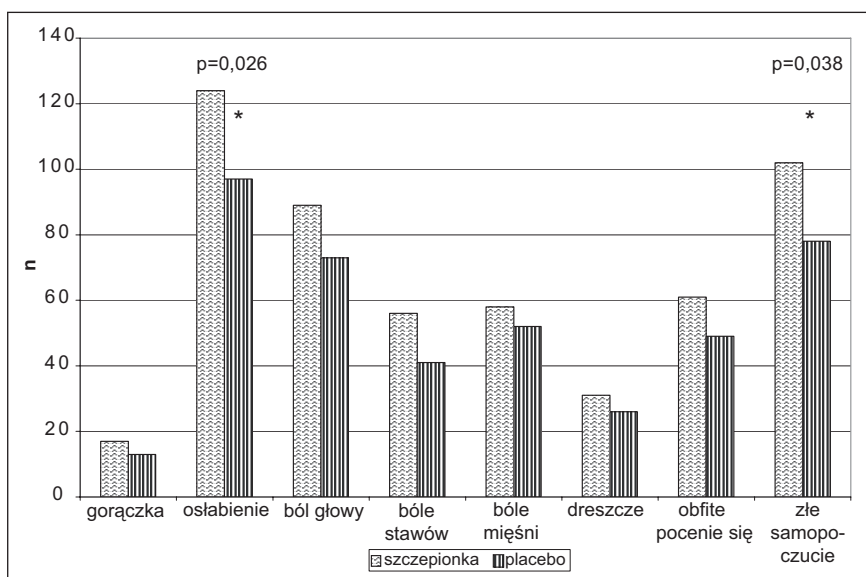
Rycina 3. Charakterystyka epizodów zaostrzenia astmy u osób szczepionych i otrzymujących placebo
Figure 3. Characteristics of asthma episodes in patients receiving influenza vaccine and placebo



Rycina 4. Częstość miejscowych i układowych objawów niepożądanych w grupie osób szczepionych i w grupie osób otrzymujących placebo
Figure 4. Frequency of local and systemic adverse symptoms in patients receiving vaccine and placebo



Rycina 5. Miejscowe objawy niepożądane po podaniu szczepionki lub placebo chorym na astmę
Figure 5. Local adverse symptoms in asthmatic patients after receiving vaccine and placebo



Rycina 6. Układowe objawy niepożądane po szczepieniu przeciw grypie u chorych na astmę
Figure 6. Systemic adverse symptoms in asthmatic patients after receiving vaccine and placebo

u osób z niedoborami odporności, a więc u największych beneficjentów szczepień [8,22]. Najnowsze dane z badań wykonanych metodą otwartej próby, bez randomizacji, wskazują, że szczepionka ta może być bezpieczna również u dzieci poniżej 5. rż., podczas gdy wcześniejsze badania sugerowały podwyższone ryzyko wystąpienia napadów astmy po szczepieniu w tej grupie [19].

Do produkcji szczepionek wykorzystuje się antygeny uzyskane metodą hodowli wirusów na zarodkach kurzych. Prowadzone są również badania nad żywą szczepionką, złożoną z wirusów atenuowanych uzyskanych metodami inżynierii genetycznej, zawierających antygeny różnych podtypów wirusa grypy, jak również antygeny innych wirusów, na przykład wirusa paragrypy i RSV [8].

Epidemie grypy, występujące corocznie, niekiedy w postaci pandemii, mogą być istotną przyczyną pogorszenia kontroli astmy oraz wzrostu kosztów opieki i leczenia. Znaczne społeczne koszty związane z zachorowaniami na grypę można obniżyć, stosując coroczne szczepienia, co udowodniono u zdrowych zarówno w wieku produkcyjnym [16], jak i w wieku podeszłym [17].

Wytyczne GINA 2005 zalecają coroczne szczepienie przeciw grypie u chorych z umiarkowaną i ciężką astmą, aczkolwiek nie uznają ich za bezwzględnie wskazane, ponieważ do chwili obecnej nie wykazano, aby szczepienie przeciw grypie zapobiegało zaostrzeniom astmy [11]. Autorzy tych zaleceń wskazują równocześnie, że szczepienie przeciwko grypie szczepionką donosową może zwiększać częstość zaostrzeń astmy u dzieci, czego nie wykazano dla innych typów szczepionek [11]. Zalecenia te różnią się od zaleceń przyjętych w dokumencie GOLD 2003 dla przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) [13]. Coroczne szczepienia przeciw grypie są w tym schorzeniu bezwzględnie wskazane ze względu na udokumentowane zmniejszenie o około połowę ryzyka ciężkiego zaostrzenia i zgonu [17].

Odmienne stanowisko od ekspertów opracowujących wytyczne GINA 2005 przyjęli autorzy zaleceń z Amerykańskiego Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom Zakaźnym (CDC). Zaliczyli oni osoby chorujące na astmę oskrzelową do grupy dużego ryzyka wystąpienia powikłań grypy. Nie tylko zalecają szczepienia wszystkim w tej grupie od 6. miesiąca życia, ale także osobom, które mogą być dla nich źródłem zakażenia (np. współlokatorom, personelowi medycznemu oraz pracownikom opieki społecznej) [5]. Proponują szczepienie nawet u uczulonych na białko jaja kurzego lub inne składniki szczepionki. Należy jednak pamiętać, że szczepienie powinno być wówczas wykonane pod

kontrolą lekarza alergologa, po uprzednim skutecznym odczuleniu [5].

Opisano w literaturze reakcje natychmiastowe, takie jak pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, napad astmy oraz wstrząs anafilaktyczny, które pojawiły się wkrótce po podaniu szczepionki przeciw grypie. Alergenem podejrzanym o wywoływanie anafilaksji w tych przypadkach były białka jaja kurzego [5], choć jest to do chwili obecnej przedmiotem kontrowersji [9]. Na szczęście reakcje te występują rzadko [3,15]. Nie stwierdzono, aby inne alergenów obecne w szczepionce, takie jak na przykład tiomersal – środek konserwujący, powodowały natychmiastowe reakcje anafilaktyczne. Wywoływały one jedynie łagodne objawy typu opóźnionego [1].

We wspomnianych już wytycznych ACIP nie znalazły się wśród przeciwwskazań do szczepienia przeciw grypie choroby autoimmunologiczne. Jest to temat kontrowersyjny, bowiem wszystkie szczepienia są obarczone zwiększonym ryzykiem ujawnienia się lub zaostrzenia takich chorób [21]. Stosowanie tu jakichkolwiek szczepionek wymaga starannego rozważenia indywidualnych korzyści takiego postępowania.

Szczepienia przeciwko grypie są najtańszą, lecz nie jedyną metodą zapobiegania tej chorobie. Znane są obecnie dwa leki przeciwwirusowe, które mogą być skuteczne w profilaktyce poekspozycyjnej grypy. Obydwa należą do grupy inhibitorów neuraminidazy, jednego z enzymów otoczki wirusa grypy, umożliwiającego przenikanie wirusa do komórek. Są to zanamiwir oraz oseltamiwir. Bezpieczeństwo, skuteczność oraz korzyści stosowania tych leków w chorobach przewlekłych są słabo poznane, aczkolwiek oseltamiwir wydaje się bezpieczny u chorych na astmę [7]. Ze względu na ryzyko wywoływania skurczu oskrzeli zanamiwir jest natomiast przeciwwskazany u chorych na POChP i astmę [10].

W badaniach opublikowanych w 2002 roku nie stwierdzono, by objawy niepożądane występowały częściej u szczepionych niż u otrzymujących placebo. U chorych na astmę zastosowano szczepionkę z antygenami rozszczepionego wirionu, oceniając między innymi szczytowy przepływ wydechowy (PEF) i objawy zaostrzenia astmy [2]. Bezpieczeństwo szczepienia przeciw grypie wykazano również w badaniach przeprowadzonych u dzieci chorych na astmę [4,20]. Podobnie u 12000 pacjentów w podeszłym wieku chorych na astmę lub POChP wykazano pełne bezpieczeństwo szczepień przeciwko grypie [23]. Wyniki tego badania nie wpłynęły jednak na ogłoszone w tym samym roku przez Brytyjskie Towarzystwo Klatki Piersiowej (BTS) wytyczne postępowania w astmie, w których nie wspomina się o roli szczepień ochronnych w tej chorobie [24].

Hanania i wsp. udowodnili, że leczonych dużymi dawkami glikokortykosteroidów systemowych cechuje pełna odpowiedź immunologiczna po szczepieniu przeciw grypie. Stosujący duże dawki glikokortykosteroidów wziewnych lub glikokortykosteroidy systemowe wykazywali jednakże nieco obniżoną odpowiedź immunologiczną wobec wirusa grypy typu B, ale nie wobec typu A [6].

Nasze badanie potwierdziło bezpieczeństwo szczepień przeciw grypie szczepionką typu *split* u chorych na astmę, czego dowodem jest całkowity brak wpływu szczepienia na kontrolę astmy w okresie bezpośrednio po szczepieniu. Wykazaliśmy jednakże wysoką częstość objawów niepożądanych, zwłaszcza miejscowych. Objawy te były na ogół łagodne i szybko przemijające oraz nie powodowały istotnych zagrożeń. Zwraca uwagę fakt częstego występowania układowych objawów niepożądanych. Warto jednak zaznaczyć, że pojawiały się one w obu badanych grupach. Wynika to najprawdopodobniej z ich małej specyficzności. Różnica w występowaniu tych objawów w obu grupach wynosi 10,5% i ta wartość, według nas, odpowiada częstości poszczepiennych objawów niepożądanych. Jest ona zbliżona również do wyników uzyskanych przez innych autorów [2].

Podsumowanie

Zaostrzenia infekcyjne są jedną z najczęstszych przyczyn pogorszenia kontroli astmy oskrzelowej.

Piśmiennictwo

1. Aberer W. Vaccination despite thiomersal sensitivity. *Contact Dermatitis* 1991;24:6–10.
2. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001;345:1529–1536.
3. Bierman CW i wsp. Safety of influenza vaccination in allergic children. *J Inf Dis* 1997;136:S652–S655.
4. Bueving HJ, van der Wouden JC. Influenza vaccination in asthmatic children: effects on quality of life and symptoms. *Eur Respir J* 2004;24:925–931.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2000;49:1–38.
6. Hanania NA i wsp. Immune response to influenza vaccination in children and adults with asthma: effect of corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:717–724.
7. Johnston SL i wsp. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:225–232.
8. Maeda Y i wsp. Live Bivalent Vaccine for Parainfluenza and Influenza Virus Infections. *J Virol* 2005;79:6674–6679.

Powodują one również istotne zwiększenie kosztów opieki zdrowotnej. Szczepienia przeciw grypie są tania, bezpieczną i skuteczną metodą zapobiegania tej chorobie w całej populacji, w tym i u chorych na astmę. Nawet uczuleni na jeden ze składników szczepionki, po spełnieniu wymienionych warunków, mogą być zaszczepieni przeciw grypie. Szczepienie u nich powinno być prowadzone w warunkach zapewniających pełne bezpieczeństwo i natychmiastową pomoc, a wybrać należy preparat zawierający najmniejszą ilość alergenu.

Pomimo nieznanych długoterminowych korzyści ze szczepienia u chorych na astmę, dane z dotychczasowych badań pozwalają wysnuć wniosek, że są one bezpieczne i mogą być prowadzone przed każdym sezonem zachorowań. Niemniej potwierdzenie korzyści płynących ze szczepień przeciw grypie w populacji chorych na astmę wymaga dalszych badań. Natomiast rola inhibitorów neuraminidazy w zapobieganiu grypie u chorych na astmę oskrzelową nie jest jeszcze dokładnie określona.

Wnioski

1. Szczepienia przeciw grypie szczepionką typu *split* u pacjentów z astmą nie wpływają na częstość zaostrzeń astmy.
2. Szczepienia te są bezpieczne, a wywoływane przez nie objawy niepożądane są to najczęściej szybko przemijające reakcje miejscowe.

9. Miller RL i wsp. T-cell responses and hypersensitivity to influenza and egg antigens among adults with asthma immunized with the influenza vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:606–608.
10. Mossad SB. Influenza. *Postgrad Med* 2001;1:97–105.
11. National Heart, Lung, and Blood Institute. Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication No 02–3659, Updated Oct 2005.
12. National Heart, Lung, and Blood Institute. Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication No 02–3659, Feb 2002.
13. National Heart, Lung, and Blood Institute. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive summary. Updated 2003. www.goldcopd.com.
14. Ngozi Osondu-Alilonu. Influenza virus: the recurring, re-emerging infection. *Curr Treat Opt Inf Dis* 2003;2:129–135.
15. Nichol KL i wsp. Side effects associated with influenza vaccination in healthy, working adults: a randomized, placebo controlled trial. *Arch Int Med* 1996;156:1546–1550.
16. Nichol KL i wsp. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995;333:889–893.

17. Nichol KL i wsp. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778–784.

18. Noble GR. Epidemiological and clinical aspects of influenza. CRC Press 1982:11–50.

19. Piedra PA i wsp. Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community-based, nonrandomized, open-label trial. *Pediatrics* 2005;116:397–407.

20. Redding G i wsp. Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:44–48.

21. Rottem M, Shoenfeld Y. Vaccination and allergy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:223–231.

22. Tamura S i wsp. Mechanisms of broad cross-protection provided by influenza virus infection and their applications to vaccine. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:195–207.

23. Tata LJ i wsp. Does influenza vaccination increase consultations, corticosteroid prescriptions, or exacerbations in subjects with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:835–839.

24. The British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003;58(supl. 1):i1–i31.

25. Webster RG. Microbial adaptation and change: avian influenza. *Rev Sci Tech Off Int Epiz* 2004;23:453–465.

Wpłynęła: 4.08.2006 r.

Adres: Klinika Pulmonologii i Alergologii Katedry Pneumonologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi