

Szczepienia przeciw grypie w czasie ciąży – aktualne dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności

Influenza vaccination in pregnancy – current data on safety and effectiveness

Aneta S. Nitsch-Osuch¹, Dorota Bomba-Opon², Mariusz Jasik³

¹Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Nitsch-Osuch A.S., Bomba-Opon D., Jasik M. Influenza vaccination in pregnancy – current data on safety and effectiveness. *Ginekol Pol.* 2020;91(10). doi:10.5603/GP.a2020.0105. Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Kobiety w ciąży oraz dzieci w wieku 2–5 lat należą do grupy wysokiego ryzyka ciężkiego i powikłanego przebiegu grypy. Pomimo licznych zaleceń liczba ciężarnych kobiet szczepiących się przeciw grypie pozostaje niska. Opracowanie nowych, czterowalentnych szczepionek przeciw grypie oraz opublikowanie wyników nowych badań na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania inaktywowanych szczepionek przeciw grypie wśród kobiet w ciąży, podawanych także w pierwszym trymestrze, stanowiło główny bodziec do napisania niniejszej pracy. Inaktywowana czterowalentna szczepionka jest bezpieczną i skuteczną metodą zapobiegania grypie, zarówno u matki, jak i jej dziecka. Stosowanie żywych atenuowanych szczepionek jest przeciwwskazane w ciąży, podczas gdy inaktywowane szczepionki przeciw grypie powinny być zalecane wszystkim kobietom ciężarnym, zarówno zdrowym, jak i tym, u których występują choroby współistniejące. Szczepionki przeciw grypie mogą być podawane w ciąży w dowolnym trymestrze, przynajmniej na dwa tygodnie przed porodem. Czas szczepienia jest uzależniony od dostępności szczepionki, jednak szczepienie nie powinno być opóźniane, chyba że występują poważne przeciwwskazania medyczne.

Słowa kluczowe: skuteczność; grypa; ciąża; bezpieczeństwo; szczepionka

Gin. Perinat. Prakt. 2020; 5, 3: 105–111

WSTĘP

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) 5–10% populacji dorosłych oraz 10–20% populacji dzieci zapada na grypę w sezonie epidemicznym, a 600 000 pacjentów na świecie umierają powodu grypy lub jej powikłań [1]. Do grup szczególnie narażonych na ciężki i powikłany przebieg grypy należą dzieci między 2. a 5. rokiem życia, seniorzy w wieku

powyżej 65 lat, pacjenci z chorobami przewlekłymi (np. choroby układu oddechowego, krążenia, nerwowego oraz zaburzenia przemiany materii), a także kobiety w ciąży [1]. Na podstawie obserwacji zebranych podczas pandemii grypy, które miały miejsce w XX wieku, wykazano, że przebieg grypy u kobiety w ciąży jest cięższy niż w populacji ogólnej, i że są one znacznie bardziej narażone na ryzyko powikłań i hospitalizacji (włączając w to pobyt na oddziale intensywnej opieki medycznej) oraz śmierć [2].

Adres do korespondencji: Aneta S. Nitsch-Osuch, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego WUM, ul. Wojciecha Oczki 3, 02–007 Warszawa, e-mail: anitsch@wum.edu.pl

Szacuje się, że podczas pandemii grypy hiszpańskiej śmiertelność wśród kobiet w ciąży wyniosła 27–45%, natomiast liczba ofiar śmiertelnych podczas pandemii grypy w latach 1957 i 1968 wyniosła odpowiednio 70 000 oraz 30 000 przypadków, z czego prawie połowę stanowiły kobiety ciężarne [2]. Podczas ostatniej pandemii grypy w 2009 roku, ryzyko hospitalizacji z powodu tej choroby w przypadku kobiety w ciąży z chorobami współistniejącymi było 7–8 razy większe w porównaniu z populacją ogólną; ryzyko powikłań było wyższe w drugim i trzecim trymestrze oraz w połogu (do dwóch tygodni po porodzie), a aż 5% wszystkich odnotowanych przypadków śmiertelnych powiązanych z pandemią grypy w Stanach Zjednoczonych dotyczyło kobiet w ciąży [3–6].

Przegląd systematyczny 100 prac wykazał, że odsetek kobiet w ciąży hospitalizowanych z powodu grypy wahał się między 5% a 87%, z czego do 22% wymagało intensywnej opieki medycznej [4]. Zalecenia dotyczące szczepienia przeciw grypie podczas ciąży zostały opublikowane w 1997 roku przez Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP, *Advisory Committee on Immunization Practices*), a następnie rozszerzone w roku 2004 o zalecenie szczepienia przeciw grypie w pierwszym trymestrze [7]. Od 2005 roku, WHO zaleca poddawanie się szczepieniom przeciw grypie wszystkim kobietom w ciąży w danym sezonie epidemicznym [1]. Szczepienie przeciw grypie podczas ciąży jest także zalecane przez Amerykańskie Kolegium Ginekologów i Położników (ACOG, *American College of Obstetricians and Gynecologists*) [8]. Zalecenia dotyczące szczepień przeciw grypie w populacji kobiet ciężarnych oraz planujących ciążę są także ujęte w Polskim Harmonogramie Szczepień Ochronnych [9]. Mimo rozlicznych rekomendacji objęcie szczepieniami populacji kobiet w ciąży jest nadal niskie w krajach o niskim i średnim przychodzie, jak również w krajach rozwiniętych, co może mieć przyczynę w obawach pacjentów i personelu medycznego dotyczących bezpieczeństwa stosowanych szczepionek, lekceważenia ciężkości przebiegu choroby i niedocenianiu korzyści płynących ze szczepienia [7, 8]. Mimo licznych zaleceń liczba kobiet ciężarnych szczepiących się przeciw grypie pozostaje niska. Bodźcem do powstania niniejszej pracy było opracowanie nowych, czterowalentnych szczepionek przeciw grypie oraz opublikowanie wyników nowych badań na temat bezpieczeństwa i skuteczności inaktywowanych szczepionek przeciw grypie wśród kobiet w ciąży, stosowanych także w pierwszym trymestrze ciąży.

DLACZEGO KOBIECY W CIĄŻY SĄ NARAŻONE NA CIĘŻKI I POWIKŁANY PRZEBIEG CHOROBY?

Zapadalność na grypę wśród kobiet ciężarnych jest taka sama jak w populacji ogólnej, ale ryzyko ciężkiego

przebiegu choroby oraz zgonu w tej grupie osób jest podwyższone [2–6]. Powodują to zmiany w układzie odpornościowym podczas ciąży, na przykład osłabiona odporność komórkowa – kluczowa w zwalczaniu infekcji wirusowej [10]. Inne obserwowane zmiany wiążą się z odpornością humoralną, co wyjaśnia, dlaczego podczas pandemii grypy A (H1N1) w 2009 roku u kobiet ciężarnych z wirusem grypy H1N1 odnotowano niższe stężenia IgG2 w surowicy (w porównaniu z zakażonymi grypą kobietami niebędącymi w ciąży), co naraziło je na nieprawidłową produkcję cytokiny oraz cięższy i powikłany przebieg grypy [10]. Powikłania grypy podczas ciąży są dotyczą zarówno zmian w funkcjonowaniu płuc (zmniejszona pojemność płuc i objętość oddechu), jak i zmian w hemodynamice układu krążenia (zwiększona frakcja wyrzutowa serca, zwiększone zużycie tlenu) [5, 10].

POWIKŁANIA GRYPY U MATKI I DZIECKA

Najczęściej notowane matczyne powikłania grypy to zapalenie płuc i ostra niewydolność oddechu, w konsekwencji czego konieczne staje się wspomaganie oddychania, wentylacja mechaniczna, a nawet pozaustrojowe utlenowanie krwi (ECMO, *Extra Corporeal Membrane Oxygenation*) [10]. Dane źródłowe łączą zachorowanie na grypę podczas ciąży z podwyższonym ryzykiem porodu przedwczesnego (z wszystkimi jego konsekwencjami), poronieniami, wewnątrzmacicznym obumarciem płodu, niską masą urodzeniową, a gorączka występująca u matki może spowodować tachyarytmie u płodu [10–14]. Podczas pandemii grypy z 2009 roku zaobserwowano, że zachorowanie na grypę podczas ciąży przekładało się na podwyższone ryzyko śmierci płodu lub noworodka, jak również wyższe prawdopodobieństwo konieczności wykonania cięcia cesarskiego [15–17]. Raporty na temat tragicznych skutków zachorowania na grypę w trakcie ciąży, włączając w to śmierć matki i dziecka, można także odnaleźć w polskiej literaturze naukowej [13].

Należy podkreślić, że noworodki i niemowlęta także są narażone na ryzyko ciężkiego i powikłanego przebiegu grypy. Mimo że infekcje grypowe wśród noworodków są rzadko notowane, wyniki ostatnich badań wskazują na transmisję wertykalną, oprócz transmisji kropelkowej i kontaktowej, jako możliwą drogę szerzenia się zakażenia [17]. W grupie dzieci poniżej 1. roku życia zarażonych grypą 4% wymagało wentylacji mechanicznej, a 10% musiało zostać objętych intensywną opieką medyczną (ryzyko hospitalizacji było wyższe u dzieci poniżej 3. miesiąca życia w porównaniu z dziećmi między 6. a 12. miesiącem życia) [18].

PROFILAKTYKA GRYPY WŚRÓD KOBIECY W CIĄŻY

Do nieswoistych metod zapobiegania grypie należą higiena rąk, przestrzeganie tak zwanej „etykiety kaszlu”

i unikanie przebywania w dużych skupiskach ludzkich. Ponadto, zalecane są także inhibitory neuraminidazy jako profilaktyka farmakologiczna przed i po narażeniu na zakażenie [2, 4]. Jedynym dostępnym na polskim rynku lekiem jest oseltamiwir podawany doustnie (zanimiwr w formie inhalacji jest zarejestrowany, ale niedostępny). Należy podkreślić, że oseltamiwir powinien być stosowany w pierwszej kolejności w leczeniu przyczynowym grypy i nienadużywany w profilaktyce grypy z uwagi na ryzyko wykształcenia lekooporności. Ponadto, oseltamiwir, jak każdy lek, może spowodować wystąpienie działań niepożądanych, głównie powiązanych z układem pokarmowym, dlatego jego skuteczność w profilaktyce grypy jest szacowana na 80% [19].

Najważniejszą metodą zapobiegania grypie wśród kobiet w ciąży pozostaje szczepienie. Obecnie w tej grupie zalecane jest stosowanie szczepionek typu „split” z rozszczepionym wirionem oraz podjednostkowych, które mogą być podawane domięśniowo lub dożylnie [7, 8]. Żywe atenuowane szczepionki przeciw grypie podawane donosowo są przeciwwskazane podczas ciąży [7, 8].

BEZPIECZEŃSTWO SZCZEPIONEK PRZECIW GRYPIE U Kobiet W CIĄŻY

Dane dotyczące szczepionek inaktywowanych przeciw grypie wykazują, że są one bezpieczne zarówno dla matki, jak i jej dziecka. Wynik obserwacyjnego badania retrospektywnego wykonanego przez Nordin i wsp. [20], a przeprowadzonego w grupie 79 900 zaszczepionych i 148 000 niezaszczepionych kobiet w ciąży, wykazał brak podwyższonego ryzyka niepożądanych odczynów poszczepiennych do 42 dni po szczepieniu [20]. W Stanach Zjednoczonych około 2,4 miliona kobiet ciężarnych zostało zaszczepionych przeciw grypie w sezonie epidemicznym 2009–2010 i nie wykazano zwiększonego ryzyka dla matki lub dziecka [20]. Szczegółowy przegląd systematyczny dotyczący bezpieczeństwa stosowania szczepionek w ciąży wykazał, że inaktywowane szczepionki przeciw grypie nie podwyższają ryzyka wewnątrzmacicznego obumarcia płodu, poronienia samoistnego, lub wystąpienia wad wrodzonych u dziecka [21]. Dane na temat bezpieczeństwa stosowania szczepionek w okresie ciąży dotyczą inaktywowanych szczepionek typu „split” z rozszczepionym wirionem lub szczepionek podjednostkowych bez adjuwantów – te szczepionki są dostępne w Polsce. Obecnie brakuje dostatecznej ilości danych na temat bezpieczeństwa szczepionek adjuwantowych, w których wykorzystano takie adjuwanty, jak MF59 (na bazie oleju skwalanowego używanego od 1997 roku) oraz AS03 (kombinacja tokoferolu i skwalanu w emulsji typu „olej w wodzie” używana podczas pandemii z 2009 roku), aby móc je zalecać do stosowania w czasie ciąży [7, 8]. Wynik badania retrospektywnego przeprowadzonego

w grupie kobiet w ciąży wykazał podwyższoną zachorowalność na cukrzycę ciążową oraz rzucawkę porodową wśród kobiet, którym podano szczepionkę przeciw grypie z adjuwantem MF59 [22]. W kontrolowanym badaniu klinicznym z randomizacją, porównującym szczepionkę przeciw grypie z adjuwantem MF59 zastosowaną w grupie kobiet ciężarnych i niebędących w ciąży, zaobserwowano minimalną tendencję do obniżonej reaktywności układu immunologicznego wśród kobiet w ciąży; 72% kobiet zgłosiło wystąpienie odczynów niepożądanych, u 64% wystąpiła reakcja miejscowa, a u 26% reakcja systemowa, z czego najczęstszym symptomem było ogólne złe samopoczucie [23]. Szczepionka przeciw grypie z adjuwantem AS03, którą podano około 380 000 kobiet ciężarnych, była powiązana z podwyższonym ryzykiem narkolepsji u dzieci, co wskazuje na to, że stosowanie adjuwantów na bazie emulsji olejowej nie jest całkowicie bezpieczne w populacjach mniej szczegółowo zbadanych, takich jak dzieci i kobiety w ciąży [24]. Liczba badań na temat skuteczności szczepionek opartych na rekombinowanej hemaglutynie (przeznaczonych dla dorosłych Amerykanów uczulonych na białko jaja kurzego) jest także niewystarczająca, aby móc zalecać szczepienia kobietom w ciąży [3].

W badaniach przeprowadzonych po pandemii grypy z 2009 roku potwierdzono bezpieczeństwo stosowania szczepionki inaktywowanej przeciw grypie u kobiet w ciąży. Munoz i wsp. [21] w badaniu z randomizacją ze Stanów Zjednoczonych, udowodnili bezpieczeństwo dwóch nieaktywowanych szczepionek trójwartemnych przeciw grypie [21]. W badaniu z Australii nie potwierdzono wyższego ryzyka występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych u zaszczepionych przeciw grypie kobiet w ciąży w porównaniu z zaszczepionymi przeciw grypie kobietami niebędącymi w ciąży [25]. Ostatnio pojawia się coraz więcej doniesień potwierdzających bezpieczeństwo stosowania szczepionek przeciw grypie w pierwszym trymestrze ciąży.

Wpływ szczepionki przeciw grypie na przebieg ciąży i rozwój płodu został przeanalizowany przez japońskich badaczy w sezonie epidemicznym 2013/2014 [26]. Brano pod uwagę następujące parametry: poronienie, śmierć płodu, poród przedwczesny, niska masa urodzeniowa oraz wady wrodzone. Zdarzenia niepożądane odnotowano u 641 (10%) z 6387 niezaszczepionych kobiet w ciąży i u 356 (9%) z 3943 zaszczepionych kobiet ciężarnych. Nawet biorąc pod uwagę potencjalne czynniki zakłócające, szczepienia w trakcie ciąży nie były powiązane z ryzykiem zdarzeń niepożądanych [OR (*odds ratio*) 0,90; 95% CI (*confidence interval*) 0,76–1,07]. Szczepienie wykonane w pierwszym lub drugim trymestrze nie było powiązane ze zdarzeniami niepożądanyymi, a szczepienie w trzecim trymestrze wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych (OR 0,70; 95% CI

0,51–0,98) [26]. Do zbliżonych wniosków na temat wykonywania szczepień w pierwszym trymestrze doszli badacze amerykańscy w badaniu obejmującym okres między 2004 a 2013 rokiem [27]. Oceniono rozwój psychomotoryczny w pierwszych 12 miesiącach życia 52 856 dzieci matek zaszczepionych przeciw grypie w porównaniu z 373 088 dziećmi matek niezaszczepionych w pierwszym trymestrze. Częstość występowania wrodzonych wad strukturalnych (na 100 urodzeń żywych) wyniosła 1,6 w grupie dzieci matek zaszczepionych w porównaniu z 1,5 w grupie dzieci matek niezaszczepionych [skorygowany PR (*prevalence ratio*) 1,02, 95% CI 0,94–1,10] [27].

SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIEŃ PRZECIW GRYPIE U KOBIET W CIĄŻY

Immunogenność szczepionek przeciw grypie podawanych kobietom ciężarnym jest porównywalna do tej obserwowanej u kobiet niebędących w ciąży (tj. stężenie przeciwciał poszczepiennych jest porównywalny). Podobne wyniki zaobserwowano w latach 70. ubiegłego wieku w badaniach nad monowalentną szczepionką A/New Jersey/8/76, które nie wykazały spadku liczby przeciwciał poszczepiennych u kobiet w ciąży w porównaniu z populacją ogólną [2]. Podczas pandemii z 2009 roku potwierdzono działanie immunogenne inaktywowanej monowalentnej szczepionki H1N1/2009pdm u kobiet w ciąży, chociaż u kobiet, które wcześniej otrzymały szczepionkę sezonową, wykazano obniżony wskaźnik seroprotekcji [28]. Faktyczna skuteczność szczepionki przeciw grypie podawanej podczas ciąży także została potwierdzona, wraz z jej korzystnym wpływem na matkę oraz dziecko.

Zaman i wsp. [29], w badaniu klinicznym z randomizacją zatytułowanym „Dar matki” (*Mother’s Gift*), przeprowadzonym w Bangladeszu w okresie 2004–2005, przeanalizowali skuteczność szczepionek przeciw grypie podawanych w trzecim trymestrze, a pozyskane dane porównali do wyników związanych z polisacharydowymi szczepionkami przeciw pneumokokom (grupa kontrolna) [29]. Zespół tych badaczy ustalił, że liczba przypadków grypy potwierdzonej laboratoryjnie była niższa o 63% w przypadku dzieci matek zaszczepionych przeciw grypie podczas ciąży (efekt ten obserwowano podczas pierwszych 6 miesięcy życia dziecka) [29]. Szczepionki podane w trzecim trymestrze przełożyły się na obniżoną liczbę infekcji z gorączką w przebiegu u 29% dzieci i 36% matek [29].

Ochronne stężenie przeciwciał utrzymywało się u dzieci przez 6 miesięcy, z okresem połowicznego zaniku szacowanym na 42–50 dni. Podwyższone stężenie przeciwciał IgA wykrywano także w mleku matek zaszczepionych przeciw grypie przez okres 6 miesięcy [29].

Thompson i wsp. [30], którzy przeprowadzili badanie kliniczne podczas dwóch sezonów epidemicznych między 2010 a 2012 rokiem, wykazali, że szczepionki przeciw grypie podawane kobietom w ciąży zmniejszały o około 50% ryzyko wystąpienia symptomów ostrej niewydolności oddechowej powiązanych z grypą potwierdzoną laboratoryjnie.

Czterowalentna szczepionka przeciw grypie, która zastąpiła szczepionkę trójwalentną, jest dostępna od 2012 roku. Szczepionka ta zawiera dwa typy wirusa grypy A oraz dwa aktualnie krążące typy wirusa grypy B (linii Victoria i Yamagata), podczas gdy szczepionka trójwalentna zawiera tylko jeden szczep wirusa grypy typu B.

W celu oszacowania faktycznej skuteczności czterowalentnej inaktywowanej szczepionki typu „split” z rozszczepionym wirionem, między wrześniem 2011 a kwietniem 2013 roku przeprowadzono w Mali metodą ślepej próby badanie z grupą kontrolną i randomizacją wśród 4193 kobiet w trzecim trymestrze ciąży [31]. Badanie obejmowało cotygodniowe wizyty lekarskie, podczas których dzieci do 6. miesiąca życia były poddawane testom na infekcję grypopodobną, a testy RT-PCR (*real time polymerase chain reaction*) były wykonywane w celu zidentyfikowania grypy potwierdzonej laboratoryjnie [31]. Główne cele badania określono następująco: 1) ocena skuteczności szczepionki przeciw pierwszemu epizodowi grypy potwierdzonej laboratoryjnie u niemowląt urodzonych przez matki zaszczepione w dowolnym czasie przed porodem; 2) ocena skuteczności szczepionki przeciw pierwszemu epizodowi grypy potwierdzonej laboratoryjnie u niemowląt urodzonych przez matki zaszczepione co najmniej 14 dni przed porodem. Drugorzędowym celem badania była ocena skuteczności szczepionki przeciw pierwszemu epizodowi grypy potwierdzonej laboratoryjnie u matek (przed i po porodzie) [31]. U niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy, których matki zostały zaszczepione w dowolnym czasie przed porodem, wykazano skuteczność szczepionki na poziomie 33,1% (95% CI 3,7–53,9%), podczas gdy skuteczność szczepionki przeciw grypie potwierdzonej laboratoryjnie w pierwszych czterech miesiącach życia wynosiła 67,9% (95% CI 35,1–85,3%). U niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy, których matki zostały zaszczepione co najmniej 14 dni przed porodem, wykazano skuteczność szczepionki na poziomie 37,3% (95% CI 7,6–57,8%); jednak skuteczność szczepionki przeciw grypie potwierdzonej laboratoryjnie w pierwszych czterech miesiącach życia była wyższa i osiągała 70,2% (95% CI 35,7–87,6%). Skuteczność szczepionki przeciw grypie potwierdzonej laboratoryjnie u zaszczepionych matek wynosiła 70,3% (95% CI 42,2–85,8%) [31].

Korzyści z zaszczepienia kobiet w ciąży obserwuje się podczas pierwszych sześciu miesięcy życia dziecka. Ponieważ szczepionkę przeciw grypie można podawać od

6 miesiąca życia, niemowlęta nie mogą być szczepione. Ze względu na niedojrzałość układu odpornościowego, niemowlęta, szczególnie te poniżej 6. miesiąca życia, częściej zapadają na grype i znajdują się w grupie pięciokrotnie wyższego ryzyka hospitalizacji w porównaniu z niemowletami w wieku 6–23 miesięcy [22].

W świetle powyższych statystyk można stwierdzić, że szczepionka podana matce chroni dziecko, które może zachorować na gripę, ale jest zbyt młode, aby mogło otrzymać szczepienie. Szczepienie skutkuje produkcją przeciwciał odmatczywych, które są przekazywane dziecku drogą przełożyskową oraz wraz z mlekiem matki. Stopień i czasokres ochrony u dziecka zależą od poziomu przeciwciał matczywnych przeciw wirusowi grypy, który z kolei zależy od długości odstępu czasu między szczepieniem a porodem [32]. Czas utrzymywania się u niemowlęcia przeciwciał uzyskanych biernie od matki zależy od ich początkowego stężenia w krwi pępowinowej, ale nie przekracza 6 miesięcy [32].

Wpływ szczepienia matczynego na dziecko był analizowany przez wielu badaczy. W badaniu porównawczym z grupą kontrolną przeprowadzonym między rokiem 2000 a 2009 (przez pandemią H1N1z roku 2009), zaobserwowano 90-procentowy spadek przypadków hospitalizacji z powodu grypy w grupie niemowląt w wieku młodszych niż 6 miesięcy urodzonych przez matki zaszczepione przeciw grypie w porównaniu z dziećmi matek niezaszczepionych [33]. Ponieważ nie wykryto seroprotekcji u dzieci matek zaszczepionych na zaledwie 15 dni przed porodem, można założyć, że szczepienie przeciw grypie powinno być wykonane przynajmniej 2 tygodnie przed porodem, aby zmaksymalizować ochronę noworodków [33]. Według doniesień z badania w Wielkiej Brytanii, skuteczną ochronę matczynego szczepienia wykonanego w trakcie ciąży w sezonie epidemicznym 2013/2014 potwierdzono u 71% niemowląt poniżej 6. miesiąca życia [34].

KIEDY NALEŻY SIĘ SZCZEPIĆ?

Szczepienie przeciw grypie przy użyciu szczepionki inaktywowanej może być wykonane w dowolnym trymestrze ciąży. W celu uzyskania optymalnego poziomu ochrony przeciw grypie, zarówno u matki, jak i dziecka zalecane jest podanie szczepionki na przynajmniej 2 tygodnie przed planowanym porodem. Szczepienie wykonane w późniejszym terminie jest bezpieczne, ale może nie być dostatecznie skuteczne (czas pomiędzy produkcją przeciwciał a ich transferem przez łożysko jest zbyt krótki). Niezależnie od tego, należy podkreślić,

że szczepienie nawet w tak późnym okresie nadal jest korzystne, podobnie jak w okresie połogu, ponieważ stanowi element tak zwanej strategii kokonowej. Polega ona na tym, aby zaszczepić osoby z najbliższego otoczenia pacjenta (noworodka), który może zachorować, ale nie może zostać zaszczepiony z uwagi na zbyt młody wiek. Jako element strategii kokonowej, szczepienia w obrębie najbliższego otoczenia redukują transmisję patogenów i ryzyko zachorowania [35].

Przez wiele lat szczepienia przeciw grypie były zalecane tylko pod warunkiem dostępności szczepionki ze składem rekomendowanym na dany sezon epidemiczny (najczęściej we wrześniu). Należy podkreślić, że szczepienia przeciw grypie mogą i powinny być wykonywane podczas każdego miesiąca jesienno i zimowego, jeśli obserwuje się wzmożoną obecność wirusa grypy w otoczeniu.

Opóźnienie podania szczepionki, spowodowane na przykład opóźnieniami w wytworzeniu samej szczepionki (co się zdarzało i było wywołane między innymi opóźnieniem w publikacji przez WHO zaleceń dotyczących składu szczepionki na dany sezon epidemiczny lub trudnościami technicznymi i produkcyjnymi) nie wpływa negatywnie na skuteczność szczepienia. Co więcej, może mieć także pozytywny aspekt. Wykazano, że obecność przeciwciał utrzymuje się do 6 miesięcy i stopniowo zanika po szczepieniu, przez co wczesne szczepienie może skutkować niskim stężeniem przeciwciał pod koniec danego sezonu epidemicznego [35]. W przypadku pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka (tj. osób z przewlekłymi chorobami układu oddechowego, krążenia oraz zaburzeniami przemiany materii), szczepienia nie są aktualnie zalecane na początku sezonu epidemicznego, lecz później, aby zagwarantować wysokie stężenie przeciwciał przez cały czas trwania sezonu epidemicznego [35].

WNIOSKI

Inaktywowana szczepionka czterowalentna przeciw grypie jest bezpieczną i skuteczną metodą zapobiegania grypie u matki i dziecka. Szczepionka może być zalecana na wszystkim kobietom w ciąży, zarówno tym, które są zdrowe, jak i tym z chorobami współistniejącymi. Szczepionkę można podawać w dowolnym trymestrze ciąży, a czas szczepienia zależy od dostępności szczepionki, jednak nie należy odkładać podania szczepionki, chyba że występują istotne przeciwwskazania medyczne.

Konflikt interesów: Autorzy nie deklarują konfliktu interesów związanego z tym badaniem.

ABSTRACT

Pregnant women are at risk of severe and complicated influenza, and so are children aged 2–5 years. Despite numerous recommendations, influenza vaccination coverage in pregnant women is still low. The trigger for this article was the development of new quadrivalent influenza vaccines along with the publication of new studies on the safety and effectiveness of inactivated influenza vaccines in pregnant women, administered also in the first trimester of pregnancy. The inactivated quadrivalent influenza vaccine is a safe and effective measure for preventing influenza in both mother and child. Live attenuated influenza vaccines are contraindicated in pregnant women, whereas inactivated influenza vaccines should be recommended to all pregnant women, either healthy or with comorbidities. Influenza vaccines can be administered during any pregnancy trimester, at least two weeks before delivery. The time of vaccination depends on vaccine availability; however, it should not be postponed unless there are significant medical contraindications.

Key words: effectiveness; influenza; pregnancy; safety; vaccine

Gin. Perinat. Prakt. 2020; 5, 3: 105–111

PIŚMIENICTWO

- World Health Organization (WHO). Influenza seasonal. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (11.04.2020).
- Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med.* 2014; 370(23): 2211–2218, doi: [10.1056/NEJMr1213566](https://doi.org/10.1056/NEJMr1213566), indexed in Pubmed: [24897084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24897084/).
- Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA.* 2010; 303(15): 1517–1525, doi: [10.1001/jama.2010.479](https://doi.org/10.1001/jama.2010.479), indexed in Pubmed: [20407061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20407061/).
- Meijer WJ, van Noortwijk AGA, Bruinse HW, et al. Influenza virus infection in pregnancy: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015; 94(8): 797–819, doi: [10.1111/aogs.12680](https://doi.org/10.1111/aogs.12680), indexed in Pubmed: [26012384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26012384/).
- Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol.* 1998; 148(11): 1094–1102, doi: [10.1093/oxfordjournals.aje.a009587](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009587), indexed in Pubmed: [9850132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9850132/).
- Mazagatos C, Delgado-Sanz C, Oliva J, et al. Spanish Influenza Surveillance System. Exploring the risk of severe outcomes and the role of seasonal influenza vaccination in pregnant women hospitalized with confirmed influenza, Spain, 2010/11–2015/16. *PLoS One.* 2018; 13(8): e0200934, doi: [10.1371/journal.pone.0200934](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200934), indexed in Pubmed: [30089148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30089148/).
- Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). 2010. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2010. *MMWR.* 2010; 59 (RR-8): 46.
- ACOG Committee Opinion #305: Influenza Vaccination and Treatment During Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 2004; 104(5, Part 1): 1125–1126, doi: [10.1097/00006250-200411000-00058](https://doi.org/10.1097/00006250-200411000-00058).
- Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. w sprawie programu szczepień ochronnych na rok 2020. http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/87/journal/5727 (24.4.2020).
- Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013; 2013: 752852, doi: [10.1155/2013/752852](https://doi.org/10.1155/2013/752852), indexed in Pubmed: [23935259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23935259/).
- Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, et al. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2010; 115(4): 717–726, doi: [10.1097/AOG.0b013e3181d57947](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181d57947), indexed in Pubmed: [20308830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20308830/).
- Håberg SE, Trogstad L, Gunnes N, et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med.* 2013; 368(4): 333–340, doi: [10.1056/NEJMoa1207210](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207210), indexed in Pubmed: [23323868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23323868/).
- Piechota Z, Botiuk K, Skręt A. Severe A/H1N1 influenza in four pregnant women in Podkarpacie Province of Poland. *Ginekol Pol.* 2010; 81(3): 227–231.
- Hamela-Olkowska A, Szymkiewicz-Dangel J. Tachyarytmie u płodów – aktualny stan wiedzy. *Ginekol Pol.* 2010; 81: 844–850.
- Stanwell-Smith R, Parker AM, Chakraverty P, et al. Possible association of influenza A with fetal loss: investigation of a cluster of spontaneous abortions and stillbirths. *Commun Dis Rep CDR Rev.* 1994; 4(3): R28–R32, indexed in Pubmed: [7513232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7513232/).
- Håberg SE, Trogstad L, Gunnes N, et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med.* 2013; 368(4): 333–340, doi: [10.1056/NEJMoa1207210](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207210), indexed in Pubmed: [23323868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23323868/).
- Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(1): 10–18, doi: [10.1016/j.ajog.2010.12.033](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.12.033), indexed in Pubmed: [21345415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21345415/).
- Chaves SS, Perez A, Farley MM, et al. Influenza Hospitalization Surveillance Network. The burden of influenza hospitalizations in infants from 2003 to 2012, United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(9): 912–919, doi: [10.1097/INF.0000000000000321](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000321), indexed in Pubmed: [24577042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577042/).

19. Brydak LB, Nitsch-Osuch A, Nitsch-Osuch A, et al. [Vaccination against influenza in pregnant women - safety and effectiveness]. *Ginekol Pol.* 2013; 84(1): 56–61, doi: [10.17772/gp/1541](https://doi.org/10.17772/gp/1541), indexed in Pubmed: [23488311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23488311/).
20. Nordin JD, Kharbanda EO, Benitez GV, et al. Maternal safety of trivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2013; 121(3): 519–525, doi: [10.1097/AOG.0b013e3182831b83](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182831b83), indexed in Pubmed: [23635613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635613/).
21. Munoz FM, Jackson LA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of seasonal trivalent inactivated influenza vaccines in pregnant women. *Vaccine.* 2018; 36(52): 8054–8061, doi: [10.1016/j.vaccine.2018.10.088](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.088), indexed in Pubmed: [30416018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30416018/).
22. McMillan M, Porritt K, Kralik D, et al. Influenza vaccination during pregnancy: a systematic review of fetal death, spontaneous abortion, and congenital malformation safety outcomes. *Vaccine.* 2015; 33(18): 2108–2117, doi: [10.1016/j.vaccine.2015.02.068](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.068), indexed in Pubmed: [25758932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25758932/).
23. Bischoff AL, Følsgaard NV, Carson CG, et al. Altered response to A(H1N1)pnd09 vaccination in pregnant women: a single blinded randomized controlled trial. *PLoS One.* 2013; 8(4): e56700, doi: [10.1371/journal.pone.0056700](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056700), indexed in Pubmed: [23637733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23637733/).
24. Partinen M, Saarenpää-Heikkilä O, Ilveskoski I, et al. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS One.* 2012; 7(3): e33723, doi: [10.1371/journal.pone.0033723](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033723), indexed in Pubmed: [22470463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22470463/).
25. Regan AK, Tracey L, Blyth CC, et al. A prospective cohort study comparing the reactogenicity of trivalent influenza vaccine in pregnant and non-pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15: 61, doi: [10.1186/s12884-015-0495-2](https://doi.org/10.1186/s12884-015-0495-2), indexed in Pubmed: [25880741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25880741/).
26. Ohfuji S, Deguchi M, Tachibana D, et al. Osaka Pregnant Women Influenza Study Group. Safety of influenza vaccination on adverse birth outcomes among pregnant women: A prospective cohort study in Japan. *Int J Infect Dis.* 2020; 93: 68–76, doi: [10.1016/j.ijid.2020.01.033](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.033), indexed in Pubmed: [31982621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982621/).
27. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Romitti PA, et al. Vaccine safety datalink. First trimester influenza vaccination and risks for major structural birth defects in offspring. *J Pediatr.* 2017; 187: 234–239.e4, doi: [10.1016/j.jpeds.2017.04.039](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.039), indexed in Pubmed: [28550954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28550954/).
28. Ohfuji S, Fukushima W, Deguchi M, et al. Immunogenicity of a non-ovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine among pregnant women: lowered antibody response by prior seasonal vaccination. *J Infect Dis.* 2011; 203(9): 1301–1308, doi: [10.1093/infdis/jir026](https://doi.org/10.1093/infdis/jir026), indexed in Pubmed: [21459817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21459817/).
29. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med.* 2008; 359(15): 1555–1564, doi: [10.1056/NEJMoa0708630](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708630), indexed in Pubmed: [18799552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799552/).
30. Thompson MG, Li DK, Shifflett P, et al. Pregnancy and Influenza Project Workgroup. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccine for preventing influenza virus illness among pregnant women: a population-based case-control study during the 2010–2011 and 2011–2012 influenza seasons. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(4): 449–457, doi: [10.1093/cid/cit750](https://doi.org/10.1093/cid/cit750), indexed in Pubmed: [24280090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24280090/).
31. Tapia MD, Sow SO, Tamboura B, et al. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(9): 1026–1035, doi: [10.1016/S1473-3099\(16\)30054-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30054-8), indexed in Pubmed: [27261067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27261067/).
32. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. New Vaccine Surveillance Network. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med.* 2006; 355(1): 31–40, doi: [10.1056/NEJMoa054869](https://doi.org/10.1056/NEJMoa054869), indexed in Pubmed: [16822994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16822994/).
33. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, et al. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(12): 1355–1361, doi: [10.1086/657309](https://doi.org/10.1086/657309), indexed in Pubmed: [21058908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21058908/).
34. Dabrera G, Zhao H, Andrews N, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccination during pregnancy in preventing influenza infection in infants, England, 2013/14. *Euro Surveill.* 2014; 19(45): 20959, doi: [10.2807/1560-7917.es2014.19.45.20959](https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.45.20959), indexed in Pubmed: [25411687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25411687/).
35. Newall AT, Chen C, Wood JG, et al. Within-season influenza vaccine waning suggests potential net benefits to delayed vaccination in older adults in the United States. *Vaccine.* 2018; 36(39): 5910–5915, doi: [10.1016/j.vaccine.2018.08.007](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.007), indexed in Pubmed: [30146403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30146403/).