

Klaudia Walczak¹, Karol Warda², Jacek Jassem³, Renata Duchnowska⁴¹Studenckie Koło Naukowe „Spero”, Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie²Sekcja Higieny i Epidemiologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie³Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny⁴Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Szczepienia przeciw grypie u chorych na nowotwory lite

Influenza vaccinations in patients with solid malignancies

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska

Klinika Onkologii

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

e-mail: rdt@wp.pl

STRESZCZENIE

Nowotwory lite stanowią około 70% ogółu nowotworów. Grupa ta jest niejednorodna pod względem nie tylko rodzaju i zaawansowania nowotworu, ale także wieku zachorowania, sposobu leczenia czy obecności chorób współistniejących. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepień przeciw grypie u chorych na nowotwory pochodzą z badań obserwacyjnych i kohortowych. U chorych na nowotwory zaleca się zastosowanie inaktywowanej szczepionki, odpowiedniej do wieku i stanu ogólnego. Nie ma jednoznacznych wskazań do rutynowego stosowania w tej grupie szczepionek z adiuwantem lub wysokodawkowych, z wyjątkiem osób powyżej 65. rż. Optymalny czas szczepienia chorych otrzymujących chemioterapię i immunoterapię nie jest znany. Przed sezonem grypowym najlepiej jest przeprowadzić szczepienie co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia systemowego. Jeśli nie ma takiej możliwości, szczepionkę można podać pomiędzy cyklami leczenia, do 7. dnia po cyklu chemioterapii, czyli przed nadirem hematologicznym. Szczepionki przeciw grypie zapewniają czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa (dwa podtypy A i dwa typy B). Na półkuli północnej (w tym w Polsce) w celu osiągnięcia odpowiedniej odporności w okresie sezonowej grypy szczepienia prowadzi się od połowy września. Szczepienia przeciw grypie u chorych na nowotwory lite nie zwiększają ryzyka zdarzeń niepożądanych i powinny być zalecane w profilaktyce tego zakażenia.

Słowa kluczowe: grypa, szczepienia przeciw grypie, nowotwory**ABSTRACT**

Solid neoplasms constitute about 70% of all neoplasms. This group is heterogeneous not only in terms of the type of neoplasm and stage, but also the age of onset, treatment, and the presence of comorbidities. Data on the efficacy and safety of influenza vaccination in cancer patients come from observational and cohort studies. Cancer patients should routinely be administered inactivated vaccine, taking into consideration age and general condition. Currently, there are no indications for the routine use of adjuvant or high-dose vaccines in cancer patients, except for those over 65 years of age. The optimal timing of vaccination in patients receiving chemotherapy and immunotherapy is unknown. Before the flu season, vaccination is recommended at least 2 weeks before starting systemic treatment. Otherwise, the vaccine may be administered between treatment cycles, up to 7 days after the chemotherapy cycle, i.e. before the hematological nadir. Influenza vaccines provide active immunization against four strains of the virus (two A subtypes and two B types). In the northern hemisphere (including Poland), in order to achieve adequate immunity during the seasonal influenza period, vaccinations are carried out from mid-September. Vaccinations against influenza in patients with solid tumors do not increase the risk of adverse events and should be recommended in the prevention of this infection.

Key words: flu, flu vaccinations, cancer

Wprowadzenie

Grypa (*influenza, flu*) to zespół objawów klinicznych związanych z ostrym zakażeniem układu oddechowego przez wirus z rodziny ortomyksowirusów (*orthomyxoviridae*) [1]. Wyróżnia się trzy rodzaje wirusów grypy: typu A, B i C1. Wirusy typu A dzieli się na podtypy w zależności od ekspresji dwóch białek na ich powierzchni: hemaglutyniny (HA) i neuraminidazy (NA). Grypę sezonową, która na półkuli północnej (również w Polsce) występuje od października do kwietnia, a na półkuli południowej od maja do września, najczęściej wywołują wirusy podtypów H1N1 i H3N2 (w niektórych sezonach H1N2), rzadko zaś wirus B [2]. Zakażenie przenosi się drogą kropelkową, a jego źródłem jest zakażony człowiek. Okres zakaźności u dorosłych jest krótszy niż u dzieci i obejmuje 1 dzień przed i 3–5 dni po wystąpieniu objawów; może się jednak wydłużyć do 10 dni. U chorych z upośledzeniem odporności eliminacja wirusa może trwać nawet kilka tygodni lub miesięcy [2]. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia na grypę zachorowuje co roku na świecie 10% dorosłych i 30% dzieci [3]. W sezonie 2019/2020 (dane do 30.04.2020 r.) zarejestrowano w Polsce ponad 3,7 mln zachorowań i podejrzeń zachorowania na grypę [2]. W większości przypadków zakażenia mają przebieg łagodny lub średnio ciężki, a u połowy chorych nie powodują żadnych objawów [2–4]. Ryzyko ciężkich powikłań w przebiegu grypy jest większe u chorych powyżej 65. rż., u dzieci poniżej 5. rż. (zwłaszcza poniżej 2. rż.), w przypadku chorób neurologicznych, u kobiet w ciąży (zwłaszcza w II i III trymestrze) i u osób otyłych (wskaźnik masy ciała ≥ 40). Ryzyko powikłań jest także znacząco wyższe u osób z przewlekłymi chorobami płuc (przewłokła obturacyjna choroba płuc, astma), serca (choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca), nerek, wątroby, z chorobami metabolicznymi (w tym cukrzycą), układu krwiotwórczego czy nowotworami, a także u chorych z pierwotnymi lub wtórnymi niedoborami odporności [2, 4].

Szczepienia przeciwko grypie pozostają w Polsce nieobowiązkowe i były dotychczas przyjmowane przez niewielką część społeczeństwa. Obecna pandemia SARS-CoV-2 i związane z tym ryzyko podwójnego zakażenia spowodowały znacznie większe zainteresowanie tym zagadnieniem. Wiedza na temat celowości i bezpieczeństwa szczepień przeciw grypie u chorych na nowotwory, zwłaszcza w kontekście innowacyjnych metod leczenia onkologicznego, jest nadal niewystarczająca. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie tego aktualnego zagadnienia w świetle dostępnych danych z piśmiennictwa.

Teminy szczepień przeciw grypie

Szczepionki przeciw grypie zapewniają czynne uodpornienie przeciw czterem szczepom wirusa (dwa pod-

typy A i dwa typy B). Odpowiedź immunologiczną, czyli wytworzenie przeciwciał neutralizujących wirusy grypy, osiąga się zazwyczaj w ciągu 2–3 tygodni od zaszczepienia, a odporność utrzymuje się zazwyczaj przez 6–12 miesięcy [2, 4]. Na półkuli północnej, w celu osiągnięcia odpowiedniej odporności sezonowej, szczepienia przeciw grypie prowadzi się od połowy września. Szczepienie w lipcu czy sierpniu nie jest zalecane, zwłaszcza u chorych w starszym wieku, nie stanowi ono bowiem ochrony w późniejszym okresie sezonu grypowego [4]. Nie zaleca się również przyspieszania szczepień w związku z trwającą pandemią SARS-CoV-2 [4, 5]. U pacjentów z gorączką lub ostrą infekcją szczepienia należy przełożyć do czasu ustąpienia objawów, a u zakażonych SARS-CoV-2 — do czasu eliminacji wirusa [4, 5].

Rodzaje szczepionek przeciw grypie

Wirus grypy typu A wykazuje dużą zmienność antygenową, co powoduje konieczność corocznej aktualizacji składu szczepionek. Najczęściej występują małe mutacje w genach wirusa kodujących białka powierzchniowe HA i NA (*antigenic drift*). Rzadsze są duże zmiany, prowadzące do powstania nowych białek HA i NA (*antigenic shift*). Szczepionki przeciw grypie chronią, w zależności od rodzaju, przed trzema lub czterema wirusami przewidywanymi jako najczęstsze w danym sezonie. Istnieją trzy różne technologie produkcji szczepionek: na bazie hodowli w kurzych zarodkach (jajach), na komórkach ssaków oraz na drodze rekombinacji [4, 5]. Pierwsza z nich wykorzystywana jest do produkcji zarówno szczepionki inaktywowanej (zabitej), jak i żywej atenuowanej, stosowanej w formie aerozolu do nosa.

Według zaleceń *Advisory Committee on Immunization Practice, Centres for Disease Control and Prevention* (ACIP/CDC), w sezonie 2020/2021 trójwalentne szczepionki na bazie kurzych zarodków powinny zawierać zaktualizowane wirusy podobne do A: Guangdong/Maonan/SWL1536/2019 (H1N1) pdm09 i Hong Kong/2671/2019 (H3N2) oraz B: Washington/02/2019 (B/Victoria lineage), a czterowalentne — dodatkowo drugi wirus B: Phuket/3073/2013 (rodowód Yamagata) [4, 5]. Z kolei szczepionki oparte na hodowli w komórkach ssaków i rekombinowane poza dwoma powyżej wymienionymi wirusami B powinny zawierać dwa wirusy A: Hawaii/70/2019 (H1N1) pdm09-like virus; Hong Kong/45/2019 (H3N2) [4, 5]. W tabeli 1 zestawiono szczepionki przeciw grypie zalecane do stosowania u dorosłych w sezonie 2020/2021 przez ACIP, CDC i Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [4–6].

Szczepionki inaktywowane produkowane na bazie komórek ssaków zapewniają przypuszczalnie lepszą ochronę niż tradycyjne szczepionki wytwarzane na bazie kurzych zarodków [7]. Obecnie jedyną szczepionką w tej

Tabela 1. Szczepionki przeciw grypie zalecane do stosowania u dorosłych w sezonie 2020/2021 (wg zaleceń zaleceń *Advisory Committee on Immunization Practice, Centres for Disease Control and Prevention (ACIP/CDC)* i Komunikatu Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 17 sierpnia 2020 r.)

Nazwa handlowa, producent	Grupa wiekowa	Droga podania	Dawka	Obecność rtęci ¹ [$\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$]
IIV4 (szczepionki inaktywowane)				
Dawki standardowe, namnażanie wirusów grypy w kurzych zarodkach				
Fluarix Tetra, GlaxoSmithKline; rozszczepiony wirion (pozwolenie w Polsce)	≥ 6 . mż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz.	–
Fluarix Quadrivalent (w USA), GlaxoSmithKline	≥ 6 . mż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz.	–
FluLaval Quadrivalent, GlaxoSmithKline	≥ 6 . mż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz.	–
Fluzone Quadrivalent, Sanofi Pasteur Inc.	≥ 6 . mż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz. lub fiol. jd. 5 ml fiol. wd.	0 25
VaxigripTetra, Sanofi Pasteur Inc.; rozszczepiony wirion (pozwolenie w Polsce)	≥ 6 . mż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz.	0
Afluria Quadrivalent, Seqirus	≥ 3 . rż. ≥ 6 . mż. ≤ 64 . rż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz. 5 ml fiol. wd.	0 24,5
Influvac Tetra, Mylan IRE Healthcare Ltd. (pozwolenie w Polsce)	≥ 3 . rż.	<i>i.m.</i> lub <i>s.c.</i>	0,5 ml amp.-strz.	0
Dawki standardowe, namnażanie wirusów grypy w komórkach (ccIIV4)				
Flucelvax Quadrivalent, Seqirus	≥ 4 . rż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz. 5 ml fiol. wd.	0 25
Dawki o zwiększonej antygenowości, namnażanie wirusów grypy w kurzych zarodkach (HDIIV4)				
Fluzone High-Dose Quadrivalent, Sanofi Pasteur Inc.	≥ 65 . rż.	<i>i.m.</i>	0,7 ml amp.-strz.	0
Dawki standardowe z adiuwantem MF59, namnażanie wirusów grypy w kurzych zarodkach (aIIV4)				
Fluad Quadrivalent, Seqirus	≥ 65 . rż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz.	0
IIV3				
Dawki standardowe z adiuwantem MF59, namnażanie wirusów grypy w kurzych zarodkach (aIIV3)				
Fluad, Seqirus	≥ 65 . rż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz.	0
RIV4 (rekombinowana HA)				
Flublok Quadrivalent, Sanofi Pasteur	≥ 18 . rż.	<i>i.m.</i>	0,5 ml amp.-strz.	0
LAIV4 (antenuowana, namnażanie wirusów grypy w kurzych zarodkach)				
FluMist Quadrivalent, AstraZeneca	Od ≥ 2 . do ≤ 49 . rż.	d.n.	0,2 ml spray	0

¹Z tiomerosalu (sól sodowa kwasu etylortęciotiosalicylowego — substancja konserwująca używana w starszych typach szczepionek); amp.-strz. — ampułko-strzykawka; fiol. wd. — fiolka wielodawkowa; fiol. jd. — fiolka jednodawkowa; mż. — miesiąc życia; rż. — rok życia; *i.m.* (*intramuscularis*) — domięśniowo; *s.c.* (*subcutanea*) — głęboko podskórnie; d.n. — donosowo; IIV — *inactivated influenza vaccine*; RIV — *recombinant influenza vaccine*; LAIV — *live attenuated influenza vaccine*; CVV — *candidate vaccine virus*; a — *adjuvanted inactivated influenza vaccine* (aIIV4, aIIV3); cc — *cell culture-based inactivated influenza vaccine* (ccIIV4); HD — *high-dose inactivated influenza vaccine* (HD-IIV4); SD — *standard-dose inactivated influenza vaccine* (SD-IIV4)

grypie dopuszczoną do stosowania m.in. w USA jest Flucelvax Quadrivalent. Niewątpliwą zaletę technologii hodowli komórkowej stanowi możliwość bankowania komórek, co zapewnia ich wystarczającą podaż i pozwala się uniezależnić od dostaw kurzych zarodków. W ten sposób w przypadku pandemii można szybciej rozpocząć proces produkcji. Ograniczeniem szczepionek opartych na kurzych zarodkach jest również uczulenie na białko i na inne substancje używane w ich wytwarzaniu,

np. formaldehyd, bromek cetylotrimetyloamoniowy, polisorbitat 80 czy gentamycynę. U części osób w wywiadzie występują reakcje alergiczne na kurze białko, takie jak obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa, zawroty głowy czy nawracające wymioty. W tej grupie, w przypadku stosowania produktu innego niż ccIIV4 lub RIV4, zaleca się szczepienie w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnie, pod nadzorem przeszkolonego personelu [4, 5].

Szczególne grupy chorych i szczepienia przeciw grypie

Osoby w wieku co najmniej 65 lat stanowią 70–85% przypadków zgonów związanych z grypą i 50–70% przypadków hospitalizacji [2–4]. Duża część tej grupy to chorzy z chorobami przewlekłymi i z obniżoną odpornością. Jedną z przyczyn powikłań związanych z zachorowaniem na grypę u osób w starszym wieku jest słabsza odpowiedź immunologiczna na standardowe szczepienie. Z tego powodu u osób powyżej 65. rż., w tym u chorych na nowotwory, zaleca się szczepionki zawierające wysoką dawkę antygeny (*high dose flu vaccine*) lub z adiuwantem (*adjuvanted flu vaccine*) [4, 5]. W tej grupie wiekowej, z uwagi na zwiększone ryzyko powikłań, nie stosuje się natomiast żywej szczepionki atenuowanej podawanej donosowo (LAIV4). Szczepionki tej nie powinni także stosować współmieszkańcy starszych osób, zwłaszcza z obecnymi chorobami przewlekłymi, a także pracownicy medyczni [4, 5]. Szczepionka w wysokiej dawce zawiera czterokrotnie większą ilość antygeny niż standardowa. Obecnie jedyną dopuszczoną do sprzedaży wysokodawkową inaktywowaną szczepionką przeciw grypie jest Fluzone High-Dose Quadrivalent firmy Sanofi Pasteur Inc. W badaniach klinicznych u chorych powyżej 65. rż. skuteczność trójwartentnej szczepionki Fluzone w wysokiej dawce była o ponad 20% wyższa niż skuteczność tej samej szczepionki w standardowej dawce, zwłaszcza u pacjentów objętych opieką długoterminową [7–9]. Z kolei w przypadku szczepionek Fluad i Fluad Quadrivalent firmy Seqirus wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej uzyskano poprzez zastosowanie adiuwantu MF59 (emulsja na bazie skwalenu), dodanego do standardowej dawki inaktywowanych wirusów.

U chorych na nowotwory lite w rutynowym postępowaniu zaleca się zastosowanie szczepionki inaktywowanej, odpowiedniej do wieku i stanu zdrowia [4, 5]. Choroba nowotworowa nie jest wskazaniem do stosowania szczepionek wysokodawkowych lub z adiuwantem. Korzyści związane ze stosowaniem szczepionek z adiuwantem wskazano w małym pilotowym badaniu u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych [10, 11]. Skuteczność szczepionki Fluzone w wysokiej (180 µg HA) i standardowej dawce porównano jedynie w dwóch badaniach [12, 13]. W pierwszym z nich, obejmującym chorych na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, zastosowanie szczepionki w wysokiej i standardowej dawce pozwoliło w sezonie 2013/2014 uzyskać serokonwersję dla szczepów AH1N1 u — odpowiednio — 65% i 37% osób, dla AH3N2 — u 69% i 23% i dla B — u 50% i 23%, a także dłuższe o ponad 3 miesiące utrzymywanie się odpowiedzi [12]. Efektu tego nie uzyskano u chorych z limfopenią spowodowaną leczeniem onkologicznym. W drugim badaniu dwie dawki wysokodawkowej szcze-

pionki, podane w odstępie 21 dni, pozwoliły w sezonach 2010/2011 i 2011/2012 osiągnąć wyższe miano przeciwciał dla antygeny H1 [13]. W żadnym z tych badań podawanie wysokodawkowej szczepionki nie zwiększało ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych.

Bezpieczeństwo szczepień przeciw grypie u chorych na nowotwory potwierdzono w opublikowanej w 2018 roku metaanalizie *Cochrane* [11]. Dostępne tam dane nie pozwoliły jednak na ocenę wpływu szczepień na parametry przeżycia. Obecne dowody, aczkolwiek słabsze, sugerują jednak korzyść podobną do osiąganą w całej populacji [11–15]. Jest mało prawdopodobne, aby zagadnienie to mogło być w przyszłości przedmiotem dużych badań z randomizacją. Co ciekawe, w jednym z badań zaobserwowano, że u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, którzy otrzymali w kolejnych latach więcej niż cztery szczepienia przeciw grypie, mniejsze było ryzyko zachorowania na nowotwór płuca [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 0,4; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,35–0,45; $p < 0,001$] [16].

Szczepienia przeciw grypie u chorych otrzymujących leczenie systemowe

Optymalny czas szczepienia chorych w trakcie terapii wpływających na układ białokrwinkowy (chemioterapia, inhibitory kinaz zależnych od cyklin 4 i 6 — *iCDK4/6, cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors*) oraz immunoterapii nie jest znany. Przed sezonem grypowym najbardziej odpowiednie wydaje się szczepienie co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem chemioterapii, a jeśli nie jest to możliwe — pomiędzy cyklami leczenia [17–19]. W badaniu porównującym skuteczność serokonwersji u chorych otrzymujących szczepionkę w 1. dniu chemioterapii lub tydzień przed jej rozpoczęciem odsetek serokonwersji i seroprotekcji dla zawartych w szczepionce trzech szczepów grypy nie różnił się znacząco [20]. U chorych w trakcie chemioterapii podanie szczepionki zaleca się do 7. dnia po podaniu chemioterapii, czyli przed nadirem hematologicznym [21, 22]. Immunosupresja związana z nowotworem i leczeniem systemowym wpływa na osłabienie odpowiedzi immunologicznej. Z tego powodu odsetek serokonwersji po szczepieniu chorych na nowotwory lite (rak piersi, rak jelita grubego czy rak płuca) otrzymujących chemioterapię jest obniżony i wynosi dla poszczególnych typów wirusa grypy 40–80% [23–28]. Dotyczy to w szczególności chorych otrzymujących dwulekowe schematy chemioterapii, zawierające pochodne platyny.

Dane dotyczące aktywności i bezpieczeństwa szczepień przeciw grypie u chorych otrzymujących immunoterapię z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych (ICI, *immune checkpoint inhibitors*) pocho-

dzą z kilku małych badań obserwacyjnych. W jednym z nich, obejmującym 23 chorych na raka płuca, raka nerkowokomórkowego i czerniaka otrzymujących leczenie anty-PD (*programmed death receptor*), udział immunologicznych zdarzeń niepożądanych (irAE, *immune-related adverse events*) po szczepionce Agrippal, Novartis (sezon 2015/2016) wynosił ponad 50%, w tym około 30% w stopniach 3. i 4. [29]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (wszystkie stopnie) była: wysypka poza miejscem szczepienia (13%), zapalenie stawów (13%) i zapalenie okrężnicy (8,7%) [29]. W badaniu tym u 2 chorych leczonych przez około 6 miesięcy niwolumabem stwierdzono zapalenie mózgu — odpowiednio po 2 i 5 miesiącach od szczepienia [29]. Z kolei u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych niwolumabem zastosowanie trójwartentnej szczepionki w sezonach 2015/2016 i 2016/2017 nie zwiększyło ryzyka irAE w porównaniu z grupą nieszczepioną (odpowiednio 26% i 22%, w tym w stopniu ciężkim — 7% i 4%) [30]. Szczepienie przeciw grypie nie utrudniło także podania zaplanowanej immunoterapii i nie zmniejszyło odpowiedzi klinicznej [30]. Zwiększenia ryzyka wystąpienia irAE pod wpływem szczepienia przeciw grypie nie zaobserwowano również w dwóch analizach retrospektywnych, obejmujących odpowiednio 147 i 400 chorych na nowotwory lite otrzymujących immunoterapię [31, 32]. W analizie retrospektywnej obejmującej 370 chorych leczonych niwolumabem lub pembrolizumabem (w tym 46% z powodu raka płuca i 19% z powodu czerniaka) szczepienia przeciw grypie w sezonach 2014/2015, 2015/2016 i 2016/2017 także nie zwiększyły ryzyka irAE [33]. W małym badaniu obserwacyjnym z udziałem 25 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i 5 chorych na raka urotelialnego pod wpływem trójwartentnej szczepionki podanej w sezonie 2018/2019 (7 dni po ostatnim podaniu ICI) uzyskano wysoki odsetek serokonwersji i seroprotekcji przeciw grypie [34]. W ciągu 6 miesięcy obserwacji nie stwierdzono zachorowań na grype. U 15 chorych (50%) wystąpiły irAE w stopniach 1–3, nie było jednak ciężkich powikłań [34]. W innym badaniu szczepienie przeciw grypie u chorych w trakcie leczenia ICI nie zwiększyło ryzyka zapalenia mięśnia sercowego, a równocześnie obniżyło ryzyko zapalenia płuc [35]. Obserwacje te wymagają jednak potwierdzenia w dużych badaniach prospektywnych.

U chorych na zaawansowanego luminalnego HER2-ujemnego raka piersi terapia z zastosowaniem iCDK 4/6 — palbocyklibu, rybocyklibu lub abemacyklibu — związana jest ze zwiększonym ryzykiem neutropenii [36–43]. W badaniach klinicznych ciężkie powikłania związane z głęboką mielosupresją, takie jak posocznica czy infekcje dróg oddechowych, w tym grypa i śródmiąższowe zapalenia płuc, występowały rzadko [36–43]. Chorzy w trakcie leczenia iCDK4/6 wymagają jednak monitorowania

parametrów układu białokrwinkowego co 2 tygodnie w ciągu pierwszych 2 cykli leczenia, a następnie przed rozpoczęciem każdego cyklu. Brak jest danych odnośnie do aktywności i bezpieczeństwa szczepień przeciw grypie w trakcie leczenia iCDK4/6, jednak w tej grupie zaleca się stosowanie szczepionki inaktywowanej.

Dyskusja

Podobnie jak w całej populacji, u chorych na nowotwory szczepienia przeciw grypie znacząco zmniejszają ryzyko infekcji, łagodzą jej przebieg i przyczyniają się do eliminacji wirusa ze środowiska. Średnia wieku wśród chorych na nowotwory jest wyższa niż w całej populacji, a obciążenie chorobami współistniejącymi — większe. W efekcie zakażenie wirusem grypy może mieć w tej grupie cięższy przebieg. Rezygnowanie ze szczepień u części chorych na nowotwory może mieć kilka przyczyn. Niezależnie od obecnej fali poglądów antyszczepionkowych, może to wynikać z braku aktywnego zalecania szczepień przez lekarzy prowadzących, wątpliwości co do ich skuteczności w chorobie nowotworowej i obaw przed wystąpieniem działań niepożądanych, zwłaszcza w trakcie chemioterapii czy immunoterapii. W istocie jednak szczepienia przeciw grypie nie zwiększają u chorych na nowotwory częstości zdarzeń niepożądanych, a objawy poszczepienne — podobnie jak w całej populacji — mają zazwyczaj łagodny charakter i samoistnie ustępują [2, 4, 5, 44]. Inaktywowane szczepionki domięśniowe mogą wywoływać ból, zaczerwienienie i opuchliznę w miejscu podania. Gorączka, osłabienie i ból mięśniowy występują częściej u osób szczepionych po raz pierwszy, a częstość tych objawów jest podobna jak po podaniu placebo. Reakcje alergiczne pojawiają się rzadko, zazwyczaj od kilku minut do kilku godzin po podaniu szczepionki, i mogą być zróżnicowane — od pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego do anafilaksji. Po szczepionkach inaktywowanych występują sporadycznie przekrwienie błon śluzowych oczu, kaszel, katar, świszczący oddech, ból gardła czy ucisk w klatce piersiowej [2, 4, 5, 44]. Poważne powikłania, jak np. zespół Guillaina–Barrégo, występują u około jednej na milion zaszczepionych osób [45].

Mimo że szczepionki z adiuwantem lub z wysoką dawką pozwalają uzyskać wyższy stopień serokonwersji, nie ma wskazań do ich stosowania u chorych na nowotwory. Najwięcej wątpliwości dotyczy wyboru odpowiedniego czasu szczepienia, zwłaszcza u chorych w trakcie aktywnego leczenia systemowego. W przypadku schematów stosowanych co 2–4 tygodnie zaleca się szczepienie przed nadirem hematologicznym, czyli do 7. dnia po podaniu chemioterapii. Optymalny czas podania szczepionki w przypadku terapii stosowanych co tydzień lub ciągłych, jak np. leczenie iCDK4/6, nie jest

określony. Pewnym kompromisem wydaje się wydłużenie czasu do rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia w celu podania szczepionki. Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego wyszczepialność przeciw grypie wynosiła dotychczas w Polsce zaledwie 4% [46]. Oznacza to, że większość chorych na nowotwory nigdy nie otrzymała szczepionki. Obecna pandemia wirusa SARS-CoV-2 znacząco zwiększyła zainteresowanie szczepieniami przeciw grypie i może na stałe zmienić podejście do nich w polskim społeczeństwie.

Podejmowanie kompleksowych i racjonalnych decyzji dotyczących szczepień ochronnych u chorych na nowotwory musi się opierać na dokładnej ocenie mierników ich skuteczności, takich jak umieralność, odpowiedź serologiczna, wynik kliniczny czy działania niepożądane. Istotne byłoby zatem systematyczne zbieranie tych informacji. Tymczasem jednak konieczne jest upowszechnienie w społeczeństwie przekonania o korzystnych następstwach szczepień ochronnych, szczególnie w grupach obarczonych wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu zakażeń.

Piśmiennictwo

1. talk.ictvonline.org.
2. Kuchar E, Mrukowicz J, Gładysz A, et al. Wybrane choroby wirusowe. In: Interna Szczeklika 2020. Medycyna Praktyczna, Kraków. 2020: 2423–2430.
3. www.who.int.
4. www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html.
5. Freedman MS, Hunter P, Ault K, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(5): 133–135, doi: [10.15585/mmwr.mm6905a4](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6905a4), indexed in Pubmed: [32027627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32027627/).
6. www.urpl.gov.pl. Warszawa: Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych c2016 [cytowane 15 września 2020 Sep 15].
7. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, et al. Relative Effectiveness of Influenza Vaccines Among the United States Elderly, 2018–2019. *J Infect Dis.* 2020; 222(2): 278–287, doi: [10.1093/infdis/jaa080](https://doi.org/10.1093/infdis/jaa080), indexed in Pubmed: [32100009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32100009/).
8. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2014; 371(7): 635–645, doi: [10.1056/NEJMoa1315727](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315727), indexed in Pubmed: [25119609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25119609/).
9. Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(9): 738–746, doi: [10.1016/S2213-2600\(17\)30235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30235-7), indexed in Pubmed: [28736045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736045/).
10. Natori Y, Humar A, Lipton J, et al. A pilot randomized trial of adjuvanted influenza vaccine in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52(7): 1016–1021, doi: [10.1038/bmt.2017.24](https://doi.org/10.1038/bmt.2017.24), indexed in Pubmed: [28263288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28263288/).
11. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 2: CD008983, doi: [10.1002/14651858.CD008983.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008983.pub3), indexed in Pubmed: [29388675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29388675/).
12. Strowd RE, Russell G, Hsu FC, et al. Immunogenicity of high-dose influenza vaccination in patients with primary central nervous system malignancy. *Neurooncol Pract.* 2018; 5(3): 176–183, doi: [10.1093/nop/npx035](https://doi.org/10.1093/nop/npx035), indexed in Pubmed: [31385974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31385974/).
13. Hakim H, Allison KJ, Van de Velde LA, et al. Immunogenicity and safety of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine compared to standard-dose vaccine in children and young adults with cancer or HIV infection. *Vaccine.* 2016; 34(27): 3141–3148, doi: [10.1016/j.vaccine.2016.04.053](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.04.053), indexed in Pubmed: [27129426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27129426/).
14. Earle CC. Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21(6): 1161–1166, doi: [10.1200/JCO.2003.06.008](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.06.008), indexed in Pubmed: [12637485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12637485/).
15. Vinograd I, Eliakim-Raz N, Farbman L, et al. Clinical effectiveness of seasonal influenza vaccine among adult cancer patients. *Cancer.* 2013; 119(22): 4028–4035, doi: [10.1002/cncr.28351](https://doi.org/10.1002/cncr.28351), indexed in Pubmed: [24105033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24105033/).
16. Chen KY, Wu SM, Liu JC, et al. Effect of annual influenza vaccination on reducing lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(47): e18035, doi: [10.1097/MD.00000000000018035](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018035), indexed in Pubmed: [31764822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31764822/).
17. Tsang V. Vaccination recommendations for the hematology and oncology and post-stem cell transplant populations. *J Adv Pract Oncol.* 2012; 3(2): 71–83, doi: [10.6004/jadpro.2012.3.2.2](https://doi.org/10.6004/jadpro.2012.3.2.2), indexed in Pubmed: [25031932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25031932/).
18. Melcher L. Recommendations for influenza and pneumococcal vaccinations in people receiving chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005; 17(1): 12–15, doi: [10.1016/j.clon.2004.07.010](https://doi.org/10.1016/j.clon.2004.07.010), indexed in Pubmed: [15714923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15714923/).
19. Sommer AL, Wachel BK, Smith JA. Evaluation of vaccine dosing in patients with solid tumors receiving myelosuppressive chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2006; 12(3): 143–154, doi: [10.1177/1078155206070868](https://doi.org/10.1177/1078155206070868), indexed in Pubmed: [17022869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17022869/).
20. Waqar SN, Boehmer L, Morgensztern D, et al. Immunogenicity of Influenza Vaccination in Patients With Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2018; 41(3): 248–253, doi: [10.1097/COC.0000000000000257](https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000257), indexed in Pubmed: [26669741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26669741/).
21. Arrowood JR, Hayney MS. Immunization recommendations for adults with cancer. *Ann Pharmacother.* 2002; 36(7-8): 1219–1229, doi: [10.1345/aph.1A277](https://doi.org/10.1345/aph.1A277), indexed in Pubmed: [12086557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12086557/).
22. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9(8): 493–504, doi: [10.1016/S1473-3099\(09\)70175-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70175-6), indexed in Pubmed: [19628174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19628174/).
23. Brydak LB, Guzy J, Starzyk J, et al. Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. *Support Care Cancer.* 2001; 9(1): 65–68, doi: [10.1007/s005200000186](https://doi.org/10.1007/s005200000186), indexed in Pubmed: [11147146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11147146/).
24. Vilar-Compte D, Cornejo P, Valle-Salinas A, et al. Influenza vaccination in patients with breast cancer: a case-series analysis. *Med Sci Monit.* 2006; 12(8): CR332–CR336, indexed in Pubmed: [16865064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16865064/).
25. Rousseau B, Loulergue P, Mir O, et al. Immunogenicity and safety of the influenza A H1N1v 2009 vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy: the VACANCE study. *Ann Oncol.* 2012; 23(2): 450–457, doi: [10.1093/annonc/mdr141](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr141), indexed in Pubmed: [21576285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21576285/).
26. Puthillath A, Trump DL, Andrews C, et al. Serological immune responses to influenza vaccine in patients with colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011; 67(1): 111–115, doi: [10.1007/s00280-010-1292-2](https://doi.org/10.1007/s00280-010-1292-2), indexed in Pubmed: [20204362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20204362/).
27. Anderson H, Petrie K, Berrisford C, et al. Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer. *Br J Cancer.* 1999; 80(1-2): 219–220, doi: [10.1038/sj.bjc.6690342](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690342), indexed in Pubmed: [10389999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10389999/).
28. Nakashima K, Aoshima M, Ohfuiji S, et al. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in patients with lung cancer undergoing anticancer chemotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 13(3): 543–550, doi: [10.1080/21645515.2016.1246094](https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1246094), indexed in Pubmed: [27820665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27820665/).
29. Läubli H, Balmelli C, Kaufmann L, et al. Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but may raise the risk for immune-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2018; 6(1): 40, doi: [10.1186/s40425-018-0353-7](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0353-7), indexed in Pubmed: [29789020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29789020/).
30. Wijn DH, Groeneveld GH, Vollaard AM, et al. Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events. *Eur J Cancer.* 2018; 104: 182–187, doi: [10.1016/j.ejca.2018.09.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.09.012), indexed in Pubmed: [30368069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30368069/).
31. Chong C, Park V, Harding J, et al. Safety of influenza vaccination in patients undergoing immunotherapy treatment for advanced cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(15_suppl): e15073, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e15073](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e15073).
32. Gopalakrishnan R, Johnson D, York S, et al. Impact of the influenza vaccination on cancer patients undergoing therapy with immune checkpoint inhibitors (ICI). *J Clin Oncol.* 2018; 36(15_suppl): 3053, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.3053](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.3053).
33. Chong CR, Park VJ, Cohen B, et al. Safety of Inactivated Influenza Vaccine in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Infect Dis.* 2020; 70(2): 193–199, doi: [10.1093/cid/ciz202](https://doi.org/10.1093/cid/ciz202), indexed in Pubmed: [30874791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30874791/).

34. Bayle A, Khettab M, Lucibello F, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in cancer patients receiving checkpoint inhibitors targeting PD-1 or PD-L1. *Ann Oncol.* 2020; 31(7): 959–961, doi: [10.1016/j.annonc.2020.03.290](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.290), indexed in Pubmed: [32224150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224150/).
35. Awadalla M, Golden DL, Mahmood SS, et al. Influenza vaccination and myocarditis among patients receiving immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 53, doi: [10.1186/s40425-019-0535-y](https://doi.org/10.1186/s40425-019-0535-y), indexed in Pubmed: [30795818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30795818/).
36. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(18): 1738–1748, doi: [10.1056/NEJMoa1609709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709), indexed in Pubmed: [27717303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717303/).
37. Rugo HS, Finn RS, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(20): 1925–1936, doi: [10.1056/NEJMoa1607303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303), indexed in Pubmed: [27959613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959613/).
38. Goetz MP, Martin M, Tokunaga E, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(32): 3638–3646, doi: [10.1200/JCO.2017.75.6155](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155), indexed in Pubmed: [28968163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968163/).
39. Turner NC, Ro J, André F, et al. PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(3): 209–219, doi: [10.1056/NEJMoa1505270](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505270), indexed in Pubmed: [26030518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030518/).
40. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(4): 425–439, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0), indexed in Pubmed: [26947331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26947331/).
41. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018; 36(24): 2465–2472, doi: [10.1200/JCO.2018.78.9909](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909), indexed in Pubmed: [29860922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860922/).
42. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017; 35(25): 2875–2884, doi: [10.1200/JCO.2017.73.7585](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585), indexed in Pubmed: [28580882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28580882/).
43. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7): 904–915, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4), indexed in Pubmed: [29804902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29804902/).
44. Vollaard A, Schreuder I, Slok-Raijmakers L, et al. Influenza vaccination in adult patients with solid tumours treated with chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2017; 76: 134–143, doi: [10.1016/j.ejca.2017.02.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.012), indexed in Pubmed: [28324748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28324748/).
45. Babazadeh A, Mohseni Afshar Z, Javanian M, et al. Influenza Vaccination and Guillain-Barré Syndrome: Reality or Fear. *J Transl Int Med.* 2019; 7(4): 137–142, doi: [10.2478/jtim-2019-0028](https://doi.org/10.2478/jtim-2019-0028), indexed in Pubmed: [32010599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010599/).
46. szczepienia.pzh.gov.pl.