

Szczepienie przeciw grypie u dorosłych chorych na astmę: bezpieczeństwo trójwartentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie

TOMASZ KMIECIK, SABINE ARNOUX, ALEKSANDRA KOBRYŃ, PAWEŁ GÓRSKI,

¹ *Klinika Pulmonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska*

² *Department of Pneumology and Allergology, Medical University, sanofi-pasteur, Lyon, Francja*

**Sanofi Pasteur Sp. z o.o., Warszawa, Polska*

WSTĘP

Występujące corocznie epidemie grypy są po ważnym problemem zdrowia publicznego w Europie i na świecie. Epidemie te są odpowiedzialne za istotną chorobowość i umieralność osób z przewlekłymi chorobami podstawowymi układu oddechowego, takimi jak astma. Retrospektywne badanie analizujące częstość hospitalizacji i korzystania z pomocy medycznej w ciągu 20 lat (od 1973 do 1993 roku), przeprowadzone wśród dzieci <15 roku życia w Stanach Zjednoczonych, u których leczono astmę lub inne przewlekłe schorzenia, wykazało, że w trakcie przeciętnego sezonu zachorowań na grypę 10 do 20% dzieci chorych na astmę miało przynajmniej jedną dodatkową wizytę ambulatoryjną w porównaniu z dziećmi chorymi na inne choroby przewlekłe. W trakcie sezonu zachorowań na grypę 6 do 14% tych dzieci otrzymało dodatkowe leczenie antybiotykami. Dodatkowo, w trakcie sezonów zachorowań na grypę częstość hospitalizacji dzieci chorych na astmę była 2 do 4 razy wyższa niż dzieci z innych grup ryzyka.

Wykazano również, że u dorosłych chorych na astmę występuje zwiększone ryzyko powikłań związanych z grypą, takich jak: zapalenie płuc, hospitalizacja z powodu ostrych

chorób górnych dróg oddechowych i zgon. Ponadto, w trakcie sezonu zachorowań na grypę znacząco rosną wskaźniki umieralności z powodu chorób układów oddechowego i krążenia, szczególnie wśród osób >65 roku życia. Biorąc pod uwagę, że występowanie astmy na świecie wynosi w różnych krajach od 1% do 18% populacji, zakażenie wirusem grypy w populacji chorych na astmę staje się istotnym problemem systemu opieki zdrowotnej.

Pewna liczba doniesień wskazuje na zmniejszenie chorobowości u chorych na astmę pod wpływem szczepień przeciw grypie oraz na efektywność tych szczepień u osób chorych na astmę, leczonych Encotonem z powodu zaostrzeń. **W związku z tym, wiele narodowych i międzynarodowych wytycznych zaleca dzieciom i dorosłym chorującym na astmę coroczne szczepienia przeciw grypie.**

Analiza demograficzna populacji 25 krajów Unii Europejskiej oszacowała odsetek populacji o zwiększonym, ze względu na występowanie przewlekłych schorzeń układu oddechowego, ryzyku grypy na około 39%. Pomimo zaleceń, w wielu krajach szczepienia przeciw grypie wśród osób chorujących na astmę są rzadko wykonywane. Przykładowo, opublikowana w 2004 roku w Stanach Zjednoczonych analiza wykazała, że wśród osób z populacji wysokiego ryzyka powikłań grypy, w wieku pomiędzy 18 a 64 rokiem życia, w tym chorych na astmę, tylko 34,6% zostało zaszczepionych przeciw grypie. W niedawno przeprowadzonym przekrojowym badaniu popu-

lacyjnym porównywano wskaźniki szczepień przeciw grypie u osób >14 roku życia w pięciu krajach europejskich (Wielka Brytania, Niemcy, Włochy, Hiszpania i Francja) podczas sezonów zachorowań na grypę na przełomie 2002-2003 oraz 2003-2004 roku. **Średni poziom wyszczepienia przeciw grypie w tych krajach wynosił 22,0%, ale osiągnął 62,2% u osób >65 roku życia. Jednakże, średni poziom wyszczepienia przeciw grypie w Polsce w tym samym okresie wynosił 8,1%, a w grupie osób >65 roku życia - tylko 6,5% .**

Niskie wskaźniki wyszczepień przeciw grypie u pacjentów chorych na astmę są częściowo spowodowane obawami, że szczepienia przeciw grypie mogą być związane z zaostrzeniami astmy. W badaniu zostało ocenione bezpieczeństwo trójwartentnej szczepionki złożonej z zabitych wirusów celem określenia, czy szczepienie przeciw grypie wpływa na występowanie zaostrzeń astmy u dorosłych pacjentów chorych na astmę atopową.

Uczestnicy badania

W badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku od 18 do 65 roku życia, z przynajmniej dwunastomiesięcznym wywiadem całorocznej astmy atopowej objawiającej się obecnością świstów, kaszlu i duszności. Do pozostałych kryteriów włączenia na-

leżały: dodatni wynik spirometrycznej próby odwracalności obturacji (>12% wzrost wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej [AFEV1] oraz >200 ml wzrost wartości FEV1 po inhalacji 200 do 400 jg salbutamolu) oraz/ lub dodatni test prowokacyjny powodujący minimum 20% zmniejszenie [PC20] FEV1 po inhalacji <8 mg/ml roztworu metacholiny lub histaminy. Do kryteriów wyłączenia należały: udokumentowane uczulenie na jakikolwiek składnik szczepionki, w szczególności na białko kurze lub jajka, neomycynę, formaldehyd i oktoksynol-9, znana lub podejrzewana choroba układu immunologicznego, ostra choroba gorączkowa (temperatura >37,0°C) w okresie 72 godzin poprzedzających włączenie do badania, choroba autoimmunologiczna, wcześniejsze szczepienie przeciw grypie na sezon 2004-2005 oraz otrzymanie innej szczepionki w okresie 2 tygodni przed włączeniem lub planowane otrzymanie innej szczepionki do 6 tygodni po włączeniu do badania.

Szczepionka

Pacjentom podawano domięśniowo, w prawy mięsień naramienny, 0,5 ml trójwartentnej szczepionki złożonej z inaktywowanych wirusów grypy. Każda z 0,5 ml dawki zawierała 15,0 µg hemaglutyniny każdego szczepu wirusa. Szczepionka przygotowana na sezon grypowy 2004/2005 i stosowana w badaniu zawierała:

- szczep A/New Caledonia/20/99(H1N1) wariant IYR-116,
- szczep A/Fujian/41/2002(H3N2) wariant A/Wyoming/3/2003,
- szczep B/Shanghai/361/2002 wariant B/Jiangsu/10/2003.

TABELA 1.—Kryteria ciężkości /aostrzeń astmy

Łagodne zaostrzenie astmy

- Nagła wizyta u lekarza z powodu astmy i/lub
- Konieczność przyjęcia podwójnej dawki długodziałającego p¹-mimetyku i/lub wziewnych glikokortykosteroidów, i/lub inhibitorów losbidesteryazy i/lub leków przeciwleukotrieniowych i/lub
- PEF = 60-80% własnego najlepszego wyniku PEF i/lub 4 punkty objawów astmy w okresie 24 godzin i/lub
- Konieczność doraźnego przyjęcia leków rozkurczających oskrzela >2 wdechów w ciągu 24 godzin ponad normę dla pacjenta (uzyskaną na podstawie historii choroby pacjenta, jako średnia dawka dobową krótko-działających p¹-mimetyków zużytych w ciągu ostatnich dwóch tygodni przed włączeniem do badania).

Ciężkie zaostrzenie astmy

- Hospitalizacja/wizyta w oddziale ratunkowym z powodu astmy i/lub
- Potrzeba podania systemowo glikokortykosteroidów; lub podwojenie dawki glikokortykosteroidów systemowych podawanych dotychczas i/lub
- PEF <60% własnego najlepszego wyniku.

PEF - *peak expiratory flow* - s/c/ytowy przepływ wydechowy.

Wyniki badania

Zaostrzenia astmy zostały opisane w oparciu o kryteria przedstawione w Tabeli 1 jako łagodne lub ciężkie. Objawy dzienne i nocne wszelkich zaostrzeń w okresie 14 dni od każdej iniekcji odnotowywano w dzienniczkach pacjentów

DYSKUSJA

W przedstawionym badaniu oceniano częstość występowania zaostrzeń astmy u dorosłych pacjentów, chorujących na astmę atopową, po podaniu trójwalentnej szczepionki przeciw grypie, złożonej z zabitych wirusów grypy, albo kontroli pod postacią placebo (roztworu soli fizjologicznej). Skrzyżowany układ badania z randomizacją miał tę zaletę, że u każdego badanego przeprowadzono obie procedury badawcze, a jedyną różnicą między grupami badanymi była kolejność podania iniekcji. Wykazaliśmy, że całkowite częstości zaostrzeń astmy w okresie 14 dni po iniekcji różniły się pomiędzy grupami o 2,8%. Biorąc pod uwagę, że górna granica 95% CI dla tej różnicy była niższa od wcześniej zdefiniowanej, wynoszącej 5%, częstości zaostrzeń po szczepionce przeciw grypie i po placebo mogą być uznane za równoważne. Biorąc pod uwagę jedynie pacjentów z ciężkimi zaostrzeniami astmy, różnica między występowaniem zaostrzeń astmy obniża się do 1,7%.

Łączna częstość zaostrzeń w obu grupach badanych podczas pierwszego 14-dniowego przedziału czasowego (31,5%) była istotnie wyższa niż podczas drugiego 14-dniowego przedziału czasowego (22,4%, $p = 0,01$). Również rozpatrując Grupę A i B osobno, istotnie więcej zaostrzeń wystąpiło w każdej z grup podczas pierwszego 14-dniowego okresu badawczego niż w trakcie drugiego 14-dniowego okresu. ($p = 0,0135$). Pomimo że nie udało się określić, dlaczego więcej zaostrzeń nastąpiło w trakcie pierwszego przedziału czasowego, wynik ten wskazuje, że kolejność szczepienia nie miała prawdopodobnie wpływu na występowanie zaostrzeń astmy.

Mimo że potencjalnym ograniczeniem naszego badania jest przeprowadzenie go tylko podczas jednego sezonu grypowego, przy zastosowaniu szczepionki jednego producenta, to jego wyniki są zgodne z uzyskanymi w dużym badaniu prospektywnym oceniającym bezpieczeństwo trójwalentnej szczepionki złożonej z zabitych wirusów grypy u dzieci i dorosłych chorych na astmę (4). Odsetki pacjentów biorących udział w naszym badaniu, którzy zgłaszali zaostrzenie, 28,3% po iniekcji szczepionki przeciw grypie i 25,5% po iniekcji placebo, są zbliżone do obserwowanych w populacji około 2000 dorosłych i dzieci chorujących na astmę, uczestniczących w randomizowanym badaniu klinicznym o zbliżonej metodyce, w którym korzystano z podobnej trójwalentnej szczepionki złożonej z zabitych wirusów grypy (Fluzone[®], sanofi pasteur, USA), które zostało przeprowadzone przez *American Lung Association Asthma Clinical Research Centers* (4). Badanie to wykazało wystąpienie zaostrzeń u 28,8% pacjentów po szczepieniu przeciw grypie oraz 27,7% po iniekcji placebo (roztworu soli fizjologicznej). Ta duża grupa badana wniosła moc statystyczną rzędu

przynajmniej 95% w celu wykrycia 6% wzrostu występowania zaostrzeń astmy (4).

Znakomita większość miejscowych i ogólnoustrojowych objawów niepożądanych, które zarejestrowano u pacjentów w naszym badaniu, miała nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz była przejściowa. Cztery zaobserwowane objawy niepożądane, t.j.: bóle głowy, bóle mięśni, dreszcze i gorączka wystąpiły w przybliżeniu z tą samą częstotliwością w naszym badaniu, co w badaniu prowadzonym przez *American Lung Association* (4). Piąty objaw, osłabienie, był częstszy w naszym badaniu. W naszym projekcie badania nie zawarto oceny statystycznie istotnych różnic dla obserwowanych objawów poiniekcyjnych. Jednakże, podobnie jak cytowanym powyżej badaniu, częstość występowania ogólnoustrojowych objawów niepożądanych w analizie opisowej była podobna dla przynajmniej pięciu spośród ośmiu zgłaszanych objawów. Największe różnice pomiędzy grupami były widoczne dla osłabienia i złego samopoczucia oraz bólów stawów, dla których średnia częstość występowania nie zmniejszyła się w obrębie 95% CI grupy, z którą była porównywana (Tabela 4, Rycina I).

Od 15 lat w piśmiennictwie dyskutuje się nad związkiem między szczepieniami przeciw grypie a zaostrzeniami astmy. W 1992 roku, w dwóch anegdotycznych doniesieniach, wnioskowano, iż szczepionka przeciw grypie nie powinna być podawana pacjentom chorującym na stabilną astmę. W pierwszym, przedstawionym przez Hassana i wsp., odnotowano zaostrzenie astmy po szczepieniu przeciw grypie i zamieszczono informację o 3 pacjentach, którzy musieli być przyjęci do szpitala po szczepieniu (24). W drugim donoszono o 6 pacjentach chorujących na astmę, których stan pogorszył się w ciągu 24 godzin po szczepieniu i którzy zostali z tego powodu przyjęci do szpitala (25).

Ostatnio, w retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w grupie 400 dzieci chorych na astmę, które otrzymały szczepionkę przeciw grypie, stwierdzono istotnie podwyższoną liczbę wizyt związanych z astmą w klinice ($p < 0,001$) i w oddziale ratunkowym ($p = 0,01$) w porównaniu z grupą 400 pacjentów z tej samej administracyjnej bazy danych, których nie szczepiono przeciw grypie (26). Głównym ograniczeniem tego badania było to, iż nie sprecyzowano stopnia ciężkości astmy w około połowie akt pacjentów. Dodatkowo, w badaniu nie była prowadzona kontrola placebo i w żaden sposób nie można było ustalić, czy zaostrzenia były związane ze szczepieniem, czy też pacjenci byli zaszczepieni z powodu występowania ciężkiej astmy.

Dowody naukowe wskazują na przewagę korzyści wynikających z prowadzenia szczepień przeciw grypie trójwalentną szczepionką złożoną z zabitych wirusów grypy u pacjentów chorujących na astmę w porównaniu z ich zaniechaniem.

Badania obserwacyjne (7, 27-31) i kontrolowane placebo (4, 32-34) potwierdzają bezpieczeństwo obecnie stosowanych szczepionek przeciw grypie u dorosłych i dzieci chorujących na astmę i nie wskazują na zwiększanie częstości zaostrzeń wywołanych szczepieniem.

Przeprowadzono duże, wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo, badanie skrzyżowane z podwójnie ślepą próbą w celu oceny bezpieczeństwa szczepienia trójwalentną szczepionką złożoną z rozszczepionych wirusów grypy (typu „s/2/7”) u dorosłych i dzieci cierpiących na astmę (4). Do badania włączono łącznie 2032 pacjentów w wieku od 3 do 64 lat chorujących na stabilną astmę oskrzelową, którzy przyjmowali leki z powodu astmy w ciągu poprzedzających 12 miesięcy. *American Lung Association Asthma Clinical Research Centers (ALA-ACRC)* zastosowało w tym badaniu rygorystyczną metodykę celem uzyskania odpowiedzi na pytanie o bezpieczeństwo szczepień w dużej grupie pacjentów w szerokim przedziale wiekowym i o różnych stopniach ciężkości astmy. Podczas trwania badania schemat *crossover* pozwalał na średni odstęp 22 dni pomiędzy iniekcjami i okazało się, że częstość zaostrzeń astmy była podobna w okresie 2 tygodni po szczepieniu przeciw grypie i po iniekcji placebo (odpowiednio 28,8% i 27,7%). Wartości te odpowiadają zaobserwowanym u pacjentów w naszym badaniu. Dodatkowo, gdy podzielono pacjentów na podgrupy w zależności od: cech demograficznych, ciężkości astmy, palenia tytoniu i funkcji płuc, okazało się, że szczepienie przeciw grypie nie miało wpływu na różnorodne wskaźniki bezpieczeństwa, włączając szczytową wartość przepływu wydechowego (PEF), zużycie doustnych glikokortykosteroidów, zużycie krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela i nieplanowane korzystanie z opieki medycznej. Jedynie bóle wystąpiły częściej po iniekcji szczepionki niż placebo (odpowiednio: 25,1% vs 20,8%, $p < 0,001$). Z wyników tego badania wysnuto wniosek, że wszyscy pacjenci chorzy na astmę powinni corocznie otrzymywać szczepionkę złożoną z inaktywowanych wirusów grypy.

Dostępne dowody immunologiczne również wskazują na brak związku szczepień przeciw grypie z zaostrzeniami astmy. Po ogłoszeniu rekomendacji towarzystwa ALA-ACRC, zalecających coroczne szczepienia przeciw grypie u wszystkich pacjentów chorych na astmę, włączając cierpiących na ciężką astmę i szczepionych po raz pierwszy, przeprowadzono badanie oceniające, czy pacjenci chorujący na astmę, którzy zgłosili skurcz oskrzeli po szczepieniu, mogą prezentować odpowiedź o typie nadreaktywności na szczepionkę (np. immunologiczną odpowiedź T-komórkową na składniki szczepionki) (35). Z kohorty ALA-ACRC została zrekrutowana i zrandomizowana do szczepienia przeciw grypie lub podania placebo grupa złożona z 32 dorosłych pacjentów.

Odnutowywano wszelkie objawy astmy oraz szczytową wartość przepływu wydechowego (PEF) w okresie kolejnych 14 dni. 14-go dnia oceniono indukowaną szczepionką przeciw grypie i antygenem jaja proliferację komórek jednojądrzastych, jak również zmierzono wielkość produkcji interferonu (IFN)-gamma, interleukiny (IL)-5 oraz IL-4. Wyniki te porównano z występowaniem objawów. Wykazały one, że u szczepionych pacjentów doszło do pobudzenia proliferacji komórek jednojądrzastych, indukowanej szczepieniem przeciw grypie, ale nie antygenem jaja. Dlatego też, ta odpowiedź nie była związana z zaostrzeniami astmy po szczepieniu. Nie wykazano różnic w wytwarzaniu cytokin w odpowiedzi na antygeny wirusa grypy lub antygen jaja w powiązaniu z zaostrzeniami astmy. Badacze przedstawili wniosek, że skurcz oskrzeli po szczepieniu przeciw grypie nie był związany ze szczepieniem.

Podobnie jak w innych dużych próbach klinicznych, u pacjentów włączonych do zaprezentowanego badania, szczepienia przeciw grypie nie zwiększyły częstości zaostrzeń astmy w porównaniu z placebo. Istotne działania niepożądane były łagodne lub umiarkowane oraz przemijające. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych była zgodna z obserwowanymi w innym, obszernym badaniu o podobnym projekcie, a w przypadku pięciu spośród ośmiu była porównywalna z placebo. Wobec powyższego, nasze wyniki wspierają zasadność corocznych szczepień przeciw grypie pacjentów z astmą atopową.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują wszystkim badaczom, którzy kwalifikowali pacjentów do badania: prof. Krzysztofowi Buczyłce, prof. Bernardowi Panaszowski, prof. Władysławowi Pierzchale, Andrzejowi Falowi, Cezaremu Chwale, Anecie Wagner, Annie Osławskiej-Dzierzędze, Małgorzacie Farnik, Krystynie Gietkiewicz i Karolinie Sęk.

PIŚMIENNICTWO

- Hanania NA, Atmar RL, Castro M. Influenza vaccine in patients with asthma. *Hxpcrt Rev Vaccines* 2006; 5:111-11X.
- Meier C R, Napalkov PN, Wegmuller Y, et al. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:834-842.
- Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000; 137:856-864.
- American Lung Association Asthma Clinical Centers. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001;345:1529-1536.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289:179-186.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006. Available at: <http://www.ginaasthma.org>. Accessed December 9, 2006.