

Szczepienia przeciwko chorobom infekcyjnym u chorych na astmę: zalecenia i przeciwwskazania

dr n. med.
Małgorzata Bartkowiak-Emeryk¹

prof. dr hab. n. med.
Andrzej Emeryk²

¹Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, UM w Lublinie

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński

² Kierownik Kliniki Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, UM w Lublinie:

T E R A P I A

Vaccines against infectious diseases in asthmatic patients. Recommendations and contraindications

S U M M A R Y

Asthma is one of the most common chronic disease throughout the world and one of the leading causes of hospitalizations in the pediatric and adult populations. Environmental exposures of respiratory tract infections, including influenza and pneumococcal infection are the main causes of asthma exacerbations and several organizations advocate vaccination for all patients with asthma. Despite these recommendations, many patients with asthma do not receive recommended as well as obligatory vaccinations. One of the barriers to compliance is the uncertainty of parents and physicians about the benefits and safety of vaccinations in this population. There are many conclusive evidences that vaccinations do not increase the risk of developing asthma and allergic diseases but have a potential role in the normal maturation of the immune system and in the development and balance of regulatory pathways. Vaccination against respiratory infections can modulate components of allergic airways and reduce or shorten asthma exacerbations. Moreover, current vaccinations are safe to administer to patients with asthma and severe allergic adverse events attributable to vaccination are extremely rare. Therefore, vaccinations in asthmatic patients, certain population of higher risk for vaccine-preventable diseases, should remain as essential part of health programs. This article reviews the pertinent literature for the role of vaccines in the management of children and adults with asthma concerning particularly vaccines against influenza, *Staphylococcus pneumoniae* and *Bordetella pertussis*. The most important recommendations and contraindications are also reminded as well as polish and international current guidelines of vaccination.

Astma jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób na całym świecie oraz jedną z kluczowych przyczyn hospitalizacji w populacji dorosłych i dzieci. Wiele danych wskazuje, że zakażenia układu oddechowego, a szczególnie zakażenia wirusem grypy i zakażenia pneumokokowe są

często związane przyczynowo z zaostrzeniami choroby, stąd wiele organizacji zaleca zmniejszyć szczepienia ochronne u wszystkich chorych na astmę. Pomimo oficjalnych wytycznych, wielu chorych na astmę nie otrzymuje szczepień ochronnych zarówno zalecanych jak i obowiązkowych. Jedną z barier wydaje się niepewność samych chorych, rodziców lub opiekunów, a także lekarzy dotycząca korzyści oraz bezpieczeństwa szczepionek w tej grupie chorych. Wiele danych wskazuje, że szczepionki przeciwko chorobom infekcyjnym nie są istotnie związane z ryzykiem rozwoju chorób alergicznych i astmy, pełnią natomiast ważną rolę w procesie dojrzewania układu odpornościowego i rozwoju immunologicznych mechanizmów regulacyjnych. Szczepienia poprzez wpływ na elementy zapalenia alergicznego w drogach oddechowych mogą zmniejszać liczbę i czas trwania zaostrzeń astmy. Ponadto współczesne szczepionki ochronne są bezpieczne, a ciężkie alergiczne objawy niepożądane spowodowane składnikami szczepionek występują bardzo rzadko. Podsumowując, szczepienia ochronne u chorych na astmę, specjalnej populacji zwiększonego ryzyka wystąpienia chorób infekcyjnych, którym można zapobiec poprzez szczepienia, powinny stanowić ważny element programów zdrowotnych.

W pracy przedstawiono najnowsze dane z literatury dotyczące roli i miejsca szczepionek ochronnych w leczeniu astmy u dorosłych i dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem szczepień przeciwko grypie, pneumokokom i krztuścowi. Przypomniano najważniejsze przeciwwskazania do szczepień oraz aktualne wytyczne polskie i światowe dotyczące szczepień.

Bartkowiak-Emeryk M.: Szczepienia przeciwko chorobom infekcyjnym u chorych na astmę: zalecenia i przeciwwskazania. *Alergia*, 2011, 4: 30-36

Zakażenia są nadal pierwszą co do częstości przyczyną zgonów na świecie, a obecna dekada uważana jest za okres nowych i powracających chorób infekcyjnych. Reaktywacji ulegają takie choroby jak gruźlica i krztusiec, wzrasta zagrożenie lekooporności znanych patogenów, a także ujawniono występowanie drobnoustrojów, przeciwko którym nie istnieją jeszcze skuteczne leki. Szczepienia ochronne należą do najbardziej skutecznych klinicznie i efektywnych finansowo działań profilaktycznych. Celem szczepienia jest eliminacja drobnoustroju ze środowiska człowieka i wytworzenie indywidualnej oraz populacyjnej swoistej odporności wobec określonego drobnoustroju (1). Cel ten jest realizowany przez podawanie szczepionek ochronnych, czyli produktów pochodzenia biologicznego zdolnych do indukowania trwałej i specyficznej odpowiedzi immunologicznej.

Wszystkie dzieci z astmą wymagają szczepień ochronnych celem zabezpieczenia przed chorobami zakaźnymi (2,3,4).

Żadne z aktualnych wytycznych i opracowań naukowych nie dyskwalifikuje pacjentów z chorobą alergiczną i/lub astmą czy też poddawanych immunoterapii alergenowej z programu obowiązkowych szczepień ochronnych u dzieci, a przeciwwskazania do szczepień są tożsame z obowiązującymi dla populacji ludzi zdrowych (2,3,4,5). A zatem nie należy pochopnie zwalniać ze szczepień ochronnych takich pacjentów.

Trzeba jednak zachować zwiększoną uwagę i ostrożność zarówno przy kwalifikacji do szczepień chorych na astmę (dokładna ocena stanu zdrowia, ewentualnie ocena

drożności oskrzeli), jak i przy ocenie ewentualnych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki, gdyż u w tej grupie chorych potencjalnie częściej mogą wystąpić reakcje alergiczne na składniki wszystkich dostępnych szczepionek ochronnych (2,6).

Współczesna wiedza dotycząca mechanizmów udziału czynników infekcyjnych w patogenezie chorób alergicznych i astmy oraz w zaostrzeniu choroby i podtrzymywaniu przewlekłego zapalenia w drogach oddechowych pozwala wręcz umieścić grupę dzieci na astmę wśród tych, u których szczepienia ochronne, zarówno obowiązkowe jak i zalecane są bezwzględnie wskazane. Wiele uwagi poświęca się obecnie także populacji dorosłych, jako grupy będącej rezerwuarem chorób zakaźnych (6,7). Znalazło to przełożenie w zaleceniach zarówno Amerykańskiego Centrum Doradczego ds. Szczepień oraz w polskim Programie Szczepień Ochronnych na rok 2012 (3,5). Rutynowe szczepienia dorosłych zaleca się celem zapobiegania chorobom zakaźnym, redukcji transmisji zakażeń oraz zmniejszeniu zaostrzeń innych, współistniejących chorób przewlekłych, w tym także astmy (8,9,10,11,12).

Wskazania do immunizacji grupy chorych na astmę dotyczą głównie profilaktyki chorób istotnie wpływających na funkcjonowanie układu oddechowego: grypy, zakażeń *Streptococcus pneumoniae* oraz krztuśca.

Przeciwwskazania do szczepień ochronnych u chorych na astmę (wg 3, 4, 5)

Większość przeciwwskazań do zastosowania szczepionek ochronnych u chorych na astmę, takich jak ostra choroba infekcyjna czy stosowanie glikokortykosteroidów doustnych lub parenteralnych, ma charakter czasowy (przeciwwskazania względne), a szczepienia mogą być bezpiecznie przeprowadzone w okresie późniejszym po ustąpieniu tych przeciwwskazań i uzyskaniu kontroli choroby (Tabela 1).

TABELA 1 Przeciwwskazania do szczepień u chorych na astmę (wg 3, 4, 5)

Przeciwwskazania względne (czasowe)	Uwagi
1. Ostra choroba infekcyjna (z gorączką lub bez) o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu	<ul style="list-style-type: none"> • ostrożność przy stosowaniu wszystkich szczepionek • osoby po uzyskaniu poprawy klinicznej powinny być zaszczepione tak szybko jak to jest możliwe
2. Zaostrzenie objawów astmy o stopniu umiarkowanym lub ciężkim	<ul style="list-style-type: none"> • osoby po uzyskaniu poprawy klinicznej powinny być zaszczepione tak szybko jak to jest możliwe
3. Stosowanie glikokortykosteroidów (GKS)	<ul style="list-style-type: none"> • GKS nie są przeciwwskazaniem do podawania szczepionek

<p>glikokortykosteroidy wziewne (GKS_w)</p> <p>glikokortykosteroidy systemowe (GKS_s)</p>	<ul style="list-style-type: none"> GKSs w dawce $\geq 2\text{mg/kg/dobę}$ lub $\geq 20\text{ mg prednisonu}$ (lub ekwiwalentu) dla osób o ciężarze ciała $>10\text{kg}$ stosowane ≥ 14 dni mogą mieć działanie immunosupresyjne na układ immunologiczny poprzez obniżenie liczbę limfocytów T i B oraz stężenia przeciwciał poszczepiennych (75, 76) → szczepienia powinny być odroczone na okres przynajmniej 1 miesiąca po zakończeniu stosowania wysokich dawek GKSs krótkie „wstawki” doustnych GKSs ($\leq 2\text{mg/kg/dobę prednisonu}$ (lub ekwiwalentu) nie zmniejszają immunogenności szczepionek (77, 78), również szczepionek żywych (5)
<p>Przeciwwskazania bezwzględne</p>	<p>Uwagi</p>
<p>1. Ciężka reakcja alergiczna (wstrząs anafilaktyczny) po uprzednim podaniu dawki szczepionki</p>	<ul style="list-style-type: none"> Konieczna konsultacja specjalisty alergologa celem identyfikacji czynnika uczulającego (badania alergologiczne: testy skórne punktowe lub śródskórne na szczepionkę lub składniki szczepionki) i ustalenia dalszego postępowania (zaniechanie lub kontynuowanie szczepień w warunkach specjalnej ostrożności w schemacie frakcjonowanym) Najczęstsze czynniki uczulające (oraz szczepionki je zawierające): Białko jaja kurzego (szczepionka przeciw grypie, żółtej febrze, MMR). Szczepienie przeciwko grypie wydaje się bezpieczne u chorych uczulonych na białko jaja kurzego (nawet bez uprzednich badań diagnostycznych) gdy zawartość ovalbuminy w preparacie szczepionkowym jest $<0,1\text{mg}/0,5\text{ml}$ (MMR) Żelatyna (DTaP, grypa, MMR, wścieklizna, ospa wietrzna, półpasiec, żółta gorączka, dur brzuszny) Lateks (korki fiolek ze szczepionką, tłoczki w strzykawkach) Drożdże (WZW B, HPV→rzadko) Neomycyna (różne szczepionki→bardzo rzadko) Tiomersal (bardzo rzadko→większość szczepionek nie zawiera tiomersalu)

Nie są przeciwwskazaniem do szczepień łagodne stany chorobowe: biegunka, choroba górnych dróg oddechowych o łagodnym przebiegu (również zapalenie ucha środkowego) przebiegająca z obecnością lub bez gorączki, a także łagodna lub umiarkowana reakcja miejscowa po podaniu uprzedniej dawki szczepionki, stosowane równocześnie leczenie przeciwbakteryjne lub okres rekonwalescencji po ostrej fazie choroby.

Jedynym bezwzględnym przeciwwskazaniem do szczepień ochronnych jest ciężka reakcja alergiczna (np. wstrząs anafilaktyczny) po podaniu uprzedniej dawki szczepionki.

W takim przypadku pacjent powinien być konsultowany przez specjalistę alergologa celem identyfikacji czynnika uczulającego i ustalenia dalszego postępowania.

Reakcja alergiczna może być spowodowana nadwrażliwością na antygen szczepionkowy lub inny składnik danej szczepionki jak np.:

- resztkowe ilości białka zwierzęcego (białko jaja kurzego),
- substancje konserwujące (tiomersal),
- stabilizujące (żelatyna),
- roztwory buforowe,
- substancje o działaniu przeciwbakteryjnym (antybiotyki),
- inne niespecyficzne dodatki do szczepionek.

Zaleca się każdorazowo zebrać dokładny wywiad pod kątem przebytych reakcji alergicznych i przeanalizować składniki szczepionki wyszczególnione w ulotce dołączonej do opakowania (6,12,13,14). Lista alergenów znajdujących się w szczepionkach dostępnych aktualnie na rynku amerykańskim (w większości także na rynku europejskim) jest zamieszczona na stronie internetowej Instytutu Bezpieczeństwa Szczepionek (www.vaccinesafety.edu). Algorytm postępowania w przypadku podejrzenia reakcji alergicznej na szczepionkę ochronną lub jej składowe przedstawiła w 2008 roku amerykańska Grupa Robocza ds. Oceny Klinicznego Bezpieczeństwa Szczepionek (CISA) (12), natomiast komentarz polski zawarto w uprzednim artykule autorów (14).

Warto również zwrócić uwagę na wnioski wynikające z wielu retrospektywnych i prospektywnych badań oceniających wpływ szczepień ochronnych na rozwój chorób alergicznych i astmy: żadna ze stosowanych szczepionek ochronnych nie wiąże się z ryzykiem wystąpienia astmy lub innej choroby alergicznej (14-28).

Choroby zakaźne związane z zaostrzeniem przebiegu astmy i zalecane szczepionki ochronne

Grypa

Ludzki wirus grypy to drobnoustrój o pojedynczym łańcuchu RNA z rodziny Ortomyxoviridae, w skład której wchodzi trzy typy wirusa - A, B i C. Grypa A i B jest przyczyną sezonowych epidemii u ludzi, ale także pandemii o zasięgu ogólnoswiatowym. Cechą charakterystyczną wirusa grypy jest ogromna zmienność jego winionu, która zależy od struktury komórek gospodarza, w którym się namnaża oraz od reakcji immunologicznej zakażonego organizmu (29). Ludzki wirus grypy przechodzi zwykle niewielkie zmiany genetyczne (mutacje punktowe, tzw. dryft antygenowy) prowadzące do zwiększonego ryzyka zakażenia dzięki zdolności do unikania swoistej obrony immunologicznej. Większe zmiany sekwencji genów lub zmiana międzygatunkowa segmentów genów (tzw. skok antygenowy) kodujących dwa powierzchniowe białka - hemaglutyninę i neuraminidazę, mogą prowadzić do epidemii lub pandemii, gdyż powstaje nowy podtyp wirusa nie rozpoznawany przez układ immunologiczny człowieka. Uważa się, że przykładem takich mutacji jest nadal krążący w populacji ludzkiej pochodzący od świń nowy gatunek wirusa A H1N1, który 2009 roku był przyczyną wieku ciężkich zakażeń grypopodobnych u ludzi (CDC Novel H1N1) (30).

Dostępna w Polsce szczepionka przeciw grypie to trójwalentna inaktywowana szczepionka iniekcyjna zawierająca rozszczepione wiriony lub antygeny powierzchniowe hemaglutyniny i neuraminidazy krążących sezonowo dwóch podtypów szczepu wirusa A: H3N2, H1N1 oraz szczepu B wirusa grypy. Skład szczepionek określany jest corocznie przez WHO przy współpracy z Centrum Kontroli Chorób Zakaźnych (CDC) na podstawie danych zebranych z 122 narodowych ośrodków d/s grypy w 94 krajach (5,31).

Grypa sezonowa jest przyczyną znacznej zachorowalności i śmiertelności na całym świecie, a koszty pośrednie związane z leczeniem zakażonych oceniane są w Stanach

Zjednoczonych na 4,6 bilionów dolarów rocznie (31).

U osób z astmą grypa może wiązać się z rozwojem choroby oraz jest ważnym czynnikiem wywołującym zaostrzenia objawów astmy (32).

W badaniach Miller i wsp. okazało się, że dzieci z astmą częściej wymagały konsultacji lekarskiej i częściej były hospitalizowane w przebiegu zakażenia wirusem grypy w porównaniu do grupy kontrolnej (33).

Dane odnośnie skuteczności szczepionek przeciw grypie w zapobieganiu zaostrzeniom astmy związanym z zakażeniem wirusem grypy są niejednoznaczne. Na istotne zmniejszenie zaostrzeń astmy u dzieci zaszczepionych szczepionką przeciw grypie (34) oraz ilości hospitalizacji, zachorowań na zapalenie płuc i ryzyko zgonu (32,35,36) wskazywały cytowane powyżej badania obserwacyjne. Jednak w badaniach kontrolowanych nie zanotowano wpływu szczepień na redukcję ciężkich lub śmiertelnych powikłań zakażenia wirusem grypy u dorosłych chorych na astmę (37,38,39). Prawdopodobnie wynika to ze znacznie większego udziału innych wirusów, a nie tylko wirusa grypy, w zaostrzeniach astmy u dzieci i dorosłych. Postęp w profilaktyce rozwoju astmy i zapobieganiu zaostrzeniom w astmie przewlekłej mogą przynieść swoiste szczepionki przeciwko innym zakażeniom wirusowym, głównie przeciwko ludzkiemu rinowirusowi (HRV) i wirusowi RS (RSV), będące jednakże w fazie badań eksperymentalnych (40).

Najważniejszym czynnikiem odpowiedzialnym za niską wyszczepialność szczepionką przeciw grypie chorych na astmę, zwłaszcza ludzi młodych jest obawa przed efektami ubocznymi szczepienia (41,42,43). Objawem ubocznym sugerowanym przez niektórych badaczy było ryzyko zaostrzenia objawów astmy po szczepieniu. Jednakże metaanaliza Cates i wsp. (Baza Cochrane) z 2006 roku i jej uaktualnienie z 2008 roku oparte o analizę ponad 2000 chorych na astmę zaszczepionych przeciwko grypie jednoznacznie wskazuje, że nie występuje istotny wzrost częstości zaostrzeń astmy w okresie natychmiast po zaszczepieniu szczepionką inaktywowaną (44).

Pewne zastrzeżenia budzi bezpieczeństwo żywej szczepionki donosowej (nie zarejestrowanej w Polsce), która nie powinna być stosowana u chorych na astmę (44).

Nieuzasadnione okazało również łączenie szczepień przeciwko grypie A H1N1 z zespołem Guillain-Barre - polineuropatią demielinizacyjną występującą u 1-2/100 000 osób dorosłych, co spowodowało zaprzestanie tych szczepień w 1978 roku w USA (45,46). Raport CDC analizujący dane z sezonu 2009-2010 nie wykazał zwiększonego ryzyka objawów ubocznych, także wystąpienia zespołu Guillain-Barre po zastosowaniu szczepionek przeciwko szczepowi wirusa A H1N1 (47). Podkreślono w nim jednocześnie znaczenie szczepionek ochronnych jako najskuteczniejszej metody prewencji przed zachorowaniem na grypę typu A H1N1, zmniejszenia częstości powikłań wymagających hospitalizacji i zgonów, które występowały odpowiednio z częstością 222/1 mln oraz 9,7/1 mln populacji (47).

Szczepionka przeciw grypie, jedyna dostępna obecnie szczepionka przeciwko zakażeniom wirusowym układu oddechowego, jest jednoznacznie rekomendowana jako szczepionka zalecana do corocznego stosowania u wszystkich chorych na astmę od 6 miesiąca życia, zwłaszcza w grupie dzieci najmłodszych (6 mies.-5 r.ż.) oraz w grupie osób starszych (> 65 r.ż.) (3,4,5,31,48).

Zakażenia Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae jest Gram-dodatnią bakterią wywołującą zróżnicowane zespoły chorobowe u dzieci i osób dorosłych, takie jak: zapalenie ucha środkowego, zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz posocznice.

Zakażenia pneumokokowe są nadal jednym z najpoważniejszych problemów medycyny zakażeń ze względu na ich zjadliwość i coraz szerszą oporność pneumokoków na stosowane antybiotyki, co przekłada się na znaczną rolę w zachorowalności i śmiertelności zwłaszcza w najmłodszych grupach wiekowych, u ludzi starszych oraz u chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka rozwoju inwazyjnej choroby pneumokokowej (49,50).

Kolonizacja pneumokokami w drogach oddechowych, która w większym stopniu dotyczy chorych na astmę niż zdrowych (51), wiąże się z podwyższonym ryzykiem zarówno zaostrzenia objawów astmy (52,53), jak i rozwojem inwazyjnej choroby pneumokokowej (52,54). Według aktualnych wytycznych chorzy na astmę i inne choroby atopowe w każdym wieku należą do grupy wysokiego ryzyka rozwoju inwazyjnej choroby pneumokokowej (10,52,54). Dlatego też szczepienia przeciwko *S. pneumoniae* spełniają szczególnie ważną rolę w tej grupie chorych.

Dane dotyczące wpływu szczepionek przeciwko pneumokokom na przebieg astmy są fragmentaryczne. Analiza Bazy Cochrane z 2002 roku wykazała zmniejszenie zaostrzeń astmy u dorosłych i dzieci w przebiegu zakażeń po szczepieniu szczepionką polisacharydową (PPSV23)(55). Natomiast w późniejszych badaniach Lee i wsp. częstość hospitalizacji z powodu pneumokokowego zapalenia płuc u zaszczepionych chorych z astmą nie różniła się istotnie w porównaniu do grupy kontrolnej (bez astmy) (56). Interesujące wydają się natomiast najnowsze doniesienia o roli produktów *S. pneumoniae* w ograniczaniu alergicznego zapalenia w drogach oddechowych poprzez stymulację rozwoju populacji limfocytów T regulatorowych (57,58,59) lub nieswoistej zdolności fagocytarnej neutrofilów i makrofagów w mechanizmie zależnym od receptorów Toll-podobnych (TLR-2, TLR-4), co mogłoby dodatkowo tłumaczyć celowość stosowania szczepionek przeciw pneumokokom u chorych na astmę (60).

Wprawdzie ogólna analiza bezpośrednich korzyści nadal pozostaje kontrowersyjna, to jednak zarówno ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices), CDC oraz Główny Inspektor Sanitarny w Polsce rekomendują szczepienie przeciwko pneumokokom u dzieci od 2 do 6 roku życia, które nie były immunizowane w okresie niemowlęcym oraz u wszystkich dorosłych chorych na astmę (3,4,5,61).

Według Programu Szczepień Ochronnych na rok 2012 oraz rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 18 sierpnia 2011 r. (62) dzieci w wieku 2 mies. do 5 lat chorujące na astmę należą do grupy ryzyka inwazyjnych zakażeń *Streptococcus pneumoniae* i powinny być zaszczepione w ramach szczepień obowiązkowych. Rewakcynacja w grupie dorosłych powinna być przeprowadzona nie wcześniej niż po 5 latach od poprzedniej szczepionki, ze względu na zwiększone ryzyko możliwych efektów ubocznych (głównie miejscowych) przy wcześniejszym podaniu (3,4,5,61).

Szczepionka przeciwko pneumokokom jest bezpieczna u chorych na astmę - obserwowano jedynie krótkotrwałe miejscowe objawy uboczne u ok. 23% zaszczepionych. Przeciwwskazania dotyczą wcześniejszych objawów ciężkich reakcji alergicznych (wstrząs anafilaktyczny) i ogólnych zaleceń poszerzonej diagnostyki alergologicznej celem identyfikacji uczulającego składnika szczepionki (63,64). Brak jest kontrolowanych danych odnośnie efektu glikokortykosteroidów podawanych systemowo (GKS) na efektywność szczepionek przeciwko pneumokokom u chorych na astmę.

Wydaje się jednak, że nawet przewlekłe stosowanie doustnych GKS u dorosłych z astmą (prednizon w dawkach 10-35mg/dobę) nie wpływa istotnie na obniżenie

stężenia swoistych przeciwciał poszczepiennych (64).

Krztusiec u dorosłych

Bordetella pertussis jest Gram-ujemną bakterią wywołującą corocznie około 50 milionów zachorowań na krztusiec głównie u dzieci i młodzieży, ale także u osób dorosłych (65) oraz epidemie występujące zwykle co 3-5 lat (8). Dzięki wprowadzeniu powszechnych szczepień przeciwko krztuścowi liczba zachorowań uległa znacznemu zmniejszeniu, ale nadal zakażeń nie udało się całkowicie wyeliminować, głównie ze względu na zróżnicowaną skuteczność szczepień wynoszącą dla szczepionek całokomórkowych (Pw), jak i bezkomórkowych (Pa), od 37 do 92% (66), a wynikającą z utraty odporności po 4-12 latach po szczepieniu lub po 4-20 latach po naturalnym zakażeniu (67). Zakażenie pałeczkami krztuśca charakteryzuje ponadto duża zakaźność, często atypowy, skąpoobjawowy przebieg zwłaszcza u młodzieży i osób dorosłych, co powoduje niedodiagnozowanie choroby i możliwość transmisji zakażeń na osoby nieuodpornione (11). Z punktu widzenia epidemiologicznego ważna jest możliwość ciężkich powikłań (zwłaszcza u osób zwiększonego ryzyka lub z dysfunkcją układu immunologicznego), takich jak: zapalenie płuc, złamania żeber, encefalopatia, napady drgawek, czy nadciśnienie płucne (8).

Zakażenie *B.pertussis* może prowadzić także do zaostrzenia objawów astmy, a u chorych obserwowano dłuższy czas trwania kaszlu krztuścowego, więcej objawów nocnych, zwiększone zużycie leków „na żądanie” oraz dłuższy czas trwania choroby (68). Ponadto u 30% chorych na astmę, u których wykazano kolonizację dróg oddechowych przez *B. pertussis*, równocześnie stwierdzano obniżone parametry spirometryczne FEV1/FVC w okresie bezobjawowym astmy oraz więcej zaostrzeń choroby w porównaniu do grupy bez kolonizacji pałeczką krztuśca (69).

Badania na modelu mysim wykazały, że szczepionka przeciw krztuścowi typu Pa może zmniejszyć nasilenie zapalenia alergicznego w drogach oddechowych i zmniejszyć nadreaktywność oskrzeli na metacholinę, oraz zmniejszyć ilość zaostrzeń astmy (70,71).

Szczepionka poliwalentna Tdap (błonica, tężec, bezkomórkowy krztusiec) jest zalecana przez ACIP w celu zapobiegania krztuśca u osób dorosłych. Szczepionka zawiera zredukowaną ilość błonicy i krztuśca w porównaniu do stosowanej w obowiązkowych szczepieniach niemowląt szczepionki pediatrycznej (DTaP) przy zachowanej porównywalnej immunogenności (8,72). Analiza programu szczepień u dorosłych wykazała, że zaszczepienie 1 dawką szczepionki Tdap może zredukować o 44% zachorowalność na krztusiec w okresie 10-letnim oraz istotnie zmniejszyć transmisję zakażeń na populację dziecięcą (73).

Szczepionka Tdap zalecana jest dla dorosłych chorych na astmę w wieku 19-64 lat przez Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień (ACIP) (5).

Podsumowanie

Wirusy i bakterie odgrywają istotną rolę zarówno w zapoczątkowaniu, jak i w zaostrzeniu objawów astmy przewlekłej, prowadząc do zwiększenia chorobowości i kosztów leczenia. Wczesne rozpoznanie i prewencja chorób infekcyjnych, zwłaszcza w świetle aktualnej wiedzy o mechanizmach upośledzonej odporności przeciwwakaźnej u chorych na astmę, powinny być ważnymi elementami specjalistycznej opieki alergologicznej i pulmonologicznej. Szczepienia ochronne, jako najbardziej efektywne w zwalczaniu chorób zakaźnych, powinny zajmować ważne miejsce w aktualnych wytycznych dotyczących leczenia astmy i innych chorób alergicznych. Zestawienie zalecanych szczepień ochronnych u chorych na astmę umieszczono w Tabeli 2.

Jest bardzo prawdopodobne, iż postępy w wakcynologii oraz dokonania w dziedzinie immunologii i inżynierii molekularnej doprowadzą w niedalekiej przyszłości do uzyskania skutecznej profilaktycznej „szczepionki przeciwko astmie”, która charakteryzowałaby się zdolnością kształtowania tolerancji immunologicznej u osób atopowych poprzez współdziałanie szczepionkowych antygenów drobnoustrojów i komponentów alergenów środowiskowych (74).



TABELA 2 Szczepienia ochronne (zarejestrowane w Polsce) zalecane dla chorych na astmę (3, 4 ,5, 48)

	Nazwa szczepionki / producent
Grypa	<p>Szczepionki inaktywowane</p> <p>Zawierają antygeny powierzchniowe lub rozszczepiony wirion wirusa grypy</p> <ul style="list-style-type: none"> • AGRIPPAL (Chiron S.r.l) • BEGRIVAC® (Chiron Bering) • FLUARIX® (GlaxoSmithKline) • IDflu 9/IDflu 15 (Sanofi Pasteur) do wstrzyknięć śródskórnych • INFLUVAC (Abbott Biologicals) • VAXIGRIP/VAXIGRIP JUNIOR (Sanofi Pasteur)
Pneumokoki	<p>Szczepionki skoniugowane (PCV):</p> <p>Zawierają oczyszczone polisacharydy otoczkowe 10 lub 13 serotypów pneumokoków połączonych z nośnikiem białkowym.</p> <p>Są immunogenne u dzieci > 6 tyg. życia</p> <ul style="list-style-type: none"> • SYNFLORIX (GlaxoSmithKline) • PREVENAR 13 (Pfizer)
	<p>Szczepionki polisacharydowe (PPSV23)</p> <p>Zawierają oczyszczone polisacharydy otoczkowe 23 serotypów pneumokoków. Przeznaczone dla dorosłych i dzieci > 2 r.ż.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PNEUMO 23 (Sanofi Pasteur) • PNEUMOVAX 23 (MSD)
Krztusiec Tdap	<ul style="list-style-type: none"> • ADACEL (Sanofi Pasteur) • BOOSTRIX (GlaxoSmithKline)

- Piśmiennictwo: 1. Gołąb J, Stokłosa T, Grzesiowski P, Hryniewicz W, Nowis D. Immunologia szczepień ochronnych. W: Gołąb J, Jakóbski M, Lasek W, Stokłosa T (red). Immunologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2008: 337-342. 2. Kelso JM. Update on vaccination guidelines for allergic children. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8(11): 1541-1546. 3. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 26 października 2011 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na 2012 r. (Dz. U. Nr 234, poz.1570, z 2009 r. Nr 76, poz. 641 oraz z 2010 r. Nr 107, poz. 679 i Nr 257, poz. 1723).
4. Program Szczepień Ochronnych na rok 2012. Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 26 października 2011 r. (poz.71)
5. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011 Jan 28; 60 (2): 1-64. 6. Kelso JM, Li JT, Nicklas RA i wsp. Joint Task Force on Practice Parameters for Allergy & Immunology. Adverse reactions to vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103 (4 Suppl 2): 1-14. 7. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR i wsp. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (11): 985-989. 8. Pesek R, Lockey R. Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy* 2011; 66 (1): 25-31. 9. Kumar A, Grayson MH. The role of viruses in the development and exacerbation of atopic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103 (3): 181-186. 10. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P i wsp. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax* 2010; 65 (8): 698-702. 11. Zepp F, Heining U, Mertsola J i wsp. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis* 2011; 11 (7): 557-570. 12. Wood RA, Berger M, Dreskin SC i wsp. Hypersensitivity Working Group of the Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics* 2008; 122 (3): 771-777. 13. Juhn YJ, Kita H, Yawn BP i wsp. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 (4): 719-723. 14. Bartkowiak-Emeryk M, Emeryk A. Szczepienia ochronne a reakcje alergiczne na składniki szczepionek. (Vaccines and vaccine component-associated allergic reactions). *Alergia* 2009; 2: 19-25. 15. Balicer RD, Grotto I, Mimouni M, Mimouni D. Is childhood vaccination associated with asthma? A meta-analysis of observational studies. *Pediatrics* 2007; 120 (5): 1269-1277. 16. Carroll W, Burkimsher R. Is there any evidence for influenza vaccination in children with asthma? *Arch Dis Child* 2007; 92 (7): 644-645. 17. Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD000364. 18. DeStefano F, Gu D, Kramarz P i wsp. Vaccine Safety Datalink Research Group. Childhood vaccinations and risk of asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21 (6): 498-504. 19. Hviid A, Melbye M. Measles-mumps-rubella vaccination and asthma-like disease in early childhood. *Am J Epidemiol* 2008; 168 (11): 1277-1283. 20. Maher JE, Mullooly JP, Drew L i wsp. Infant vaccinations and childhood asthma among full-term infants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13 (1): 1-9. 21. Martignon G, Orszczyzn MP, Annesi-Maesano I. Does childhood immunization against infectious diseases protect from the development of atopic disease? *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16 (3): 193-200. 22. McKeever TM, Lewis SA, Smith C i wsp. Vaccination and allergic disease: a birth cohort study. *Am J Public Health* 2004; 94 (6): 985-989. 23. Nakajima K, Dharmage SC, Carlin JB i wsp. Is childhood immunisation associated with atopic disease from age 7 to 32 years? *Thorax* 2007; 62 (3): 270-275. 24. Rosenlund H, Bergström A, Alm JS i wsp. Allergic disease and atopic sensitization in children in relation to measles vaccination and measles infection. *Pediatrics* 2009; 123 (3): 771-778. 25. Rottem M. Asthma prevalence and exacerbations in children: is there an association with childhood vaccination? *Expert Rev Clin Immunol* 2008; 4: 687-694. 26. Anderson M, Carroll W. Virus vaccines and children with asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9 (1): 44-49. 27. Matheson MC, Haydn Walters E i wsp. Childhood immunization and atopic disease into middle-age—a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21 (2 Pt 1): 301-306. 28. Thomson JA, Widjaja C, Darmaputra AA i wsp. Early childhood infections and immunisation and the development of allergic disease in particular asthma in a high-risk cohort: A prospective study of allergy-prone children from birth to six years. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21 (7): 1076-1085. 29. Brydak LB. Grypa i jej profilaktyka. Brydak LB (red.) Termedia, Poznań 2004.
30. Voudoukis E, Pappas A, Panoutsopoulos A i wsp. Novel influenza A (H1N1) infection vs. common influenza-like illness: a prospective study. *Med Sci Monit* 2011; 17 (4): CR185-188. 31. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K i wsp. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010 Aug 6; 59(RR-8): 1-62. 32. Hartert TV, Speroff T, Togias A i wsp. Risk factors for recurrent asthma hospital visits and death among a population of indigent older adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89 (5): 467-473. 33. Miller EK, Griffin MR, Edwards KM i wsp. New Vaccine Surveillance Network. Influenza burden for children with asthma. *Pediatrics* 2008; 121 (1): 1-8. 34. Bartkowiak-Emeryk M, Emeryk A, Pożarowski P. Clinical effectiveness of influenza vaccination in children with chronic asthma. *Ann Universitatis Mariae Curie Skłodowska, Sectio D: Medicina* 2002; 58 suppl. 9, 45-51.
35. Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM i wsp. Vaccine Safety Datalink team. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001; 138 (3): 306-310. 36. Ong BA, Forester J, Fallot A. Does influenza vaccination improve pediatric asthma outcomes? *J Asthma* 2009; 46: 477-480. 37. Wang CS, Wang ST, Lai CT i wsp. Impact of influenza vaccination on major cause-specific mortality. *Vaccine* 2007; 25 (7): 1196-1203. 38. Hak E, Hoeks AW, Grobbee DE i wsp. Conventional influenza vaccination is not associated with complications in working-age patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Epidemiol* 2003; 157 (8): 692-700. 39. Bueving HJ, van der Wouden JC i wsp. Incidence of influenza and associated illness in children aged 0-19 years: a systematic review. *Rev Med Virol* 2005; 15 (6): 383-391. 40. Edlmayr J, Niespodziana K, Popow-Kraupp T i wsp. Antibodies induced with recombinant VP1 from human rhinovirus exhibit cross-neutralisation. *Eur Respir J* 2011; 37 (1): 44-52. 41. Keenan H, Campbell J, Evans PH. Influenza vaccination in patients with asthma: why is the uptake so low? *Br J Gen Pract* 2007; 57 (538): 359-363. 42. Mirza A, Subedar A, Fowler SL i wsp. Influenza vaccine: awareness and barriers to immunization in families of children with chronic medical conditions other than asthma. *South Med J* 2008; 101 (11): 1101-1105. 43. Kempe A, Daley MF, McCauley MM i wsp. Prevalence of parental concerns about childhood vaccines: the experience of primary care physicians. *Am J Prev Med* 2011; 40 (5): 548-555. 44. Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD000364. 45. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ i wsp. Guillain-Barré syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004; 292 (20): 2478-2481. 46. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ i wsp. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979; 110 (2): 105-123. 47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preliminary results: surveillance for Guillain-Barré syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine - United States, 2009-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010 Jun 4; 59 (21): 657-661. 48. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NJ; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*. 2009 Jul 31; 58(RR-8):1-52.
49. CDC. Active Core Surveillance (ABCs) Report: Emerging Infections Program Network. Streptococcus pneumoniae, 2010. www.Cdc.gov/abc/surveys/findings/surveys/spneu09/PDF. 50. Skocznyńska A, Sadowy E, Bojarska K i wsp. The current status of invasive pneumococcal disease in Poland. *Vaccine* 2011; 29 (11): 2199-2205. 51. Hilty M, Burke C, Pedro H i wsp. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010; 5 (1): e8578. 52. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E i wsp. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (20): 2082-2090. 53. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F i wsp. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007; 357(15): 1487-1495. 54. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med* 2000; 21 (2): 301-313. 55. Sheikh A, Alves B, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD002165. 56. Lee TA, Weaver FM, Weiss KB. Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia rates in patients with COPD and asthma. *J Gen Intern Med* 2007; 22 (1): 62-67. 57. Hollams EM, Hales BJ, Bachert C i wsp. Th2-associated immunity to bacteria in teenagers and susceptibility to asthma. *Eur Respir J* 2010; 36 (3): 509-516. 58. Thorburn AN, O'Sullivan BJ, Thomas R i wsp. Pneumococcal conjugate vaccine-induced regulatory T cells suppress the development of allergic airways disease. *Thorax* 2010; 65 (12): 1053-1060. 59. Preston JA, Thorburn AN, Starkey MR i wsp. Streptococcus pneumoniae infection suppresses allergic airways disease by inducing regulatory T-cells. *Eur Respir J* 2011; 37 (1): 53-64. 60. Thorburn AN, Hansbro PM, Gibson PG. Pneumococcal vaccines for allergic airways diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9 (5): 621-629. 61. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997 Apr 4; 46(RR-8): 1-24. 62. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie obowiązkowych szczepień ochronnych. z dnia 18 sierpnia 2011r. (Dz. U. Nr 182, poz.1086) 63. Nichol KL, MacDonald R, Hauge M. Side effects associated with pneumococcal vaccination. *Am J Infect Control* 1997; 25 (3): 223-228. 64. Lahood N, Emerson SS, Kumar P, Sorenson RU. Antibody levels and response to pneumococcal vaccine in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy* 1993; 70 (4): 289-294. 65. Crespo I, Cardenosa N, Godoy P i wsp. Epidemiology of pertussis in a country with high vaccination coverage. *Vaccine* 2011; 6; (25): 4244-4248. 66. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003; 21 (17-18): 2003-2014. 67. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (5 Suppl): 58-61. 68. De Serres G, Shadmani R, Duval B i wsp. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis*. 2000; 182 (1): 174-179. 69. Harju TH, Leinonen M, Nokso-Koivisto J i wsp. Pathogenic bacteria and viruses in induced sputum or pharyngeal secretions of adults with stable asthma. *Thorax* 2006; 61 (7): 579-584. 70. Ennis DP, Cassidy JP, Mahon BP. Acellular pertussis vaccine protects against exacerbation of allergic asthma due to Bordetella pertussis in a murine model. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12 (3): 409-417. 71. Ennis DP, Cassidy JP, Mahon BP. Whole-cell pertussis vaccine protects against Bordetella pertussis exacerbation of allergic asthma. *Immunol Lett* 2005; 97 (1): 91-100. 72. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1): CD 001478. 73. Cherry JD. Epidemiological, clinical, and laboratory aspects of pertussis in adults. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (Suppl 2): 112-117. 74. Edlmayr J, Niespodziana K, Focke-Tejkl M i wsp. Allergen-specific immunotherapy: towards combination vaccines for allergic and infectious diseases. *Curr Top Microbiol Immunol* 2011; 2011;820:121-140. 75. Posey WC, Nelson HS, Branch B, i wsp.. The effects of acute corticosteroid therapy for asthma on serum immunoglobulin levels. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62(6): 340-348. 76. Kawano T, Matsuse H, Obase Y, i wsp. Hypogammaglobulinemia in steroid-dependent asthmatics correlates with the daily dose of oral prednisolone. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128(3): 240-243. 77. Fairchok MP, Trementozzi DP, Carter PS, i wsp. Effect of prednisone on response to influenza virus vaccine in asthmatic children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(12): 1191-1195. 78. Park CL, Frank AL, Sullivan M, i wsp. Influenza vaccination of children during acute asthma exacerbation and concurrent prednisone therapy. *Pediatrics* 1996; 98: 196-200.

Zamknij

Drukuj