

Szczepienia u pacjentów z chorobami alergicznymi

Vaccinations in patients with allergic diseases

ALEKSANDRA SZCZAWIŃSKA-POPŁONYK, ANNA BRĘBOROWICZ

Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej
III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Astma i choroby alergiczne są wynikiem złożonych interakcji czynników genetycznych i środowiskowych. Spośród zewnątrzpochodnych czynników modyfikujących funkcję układu immunologicznego choroby zakaźne i szczepienia ochronne mogą odgrywać rolę w predyspozycji do rozwoju chorób alergicznych i astmy. Ponadto liczne składniki szczepionek wywołują mogą reakcje nadwrażliwości; stąd czynna immunizacja u pacjentów z chorobami alergicznymi, zwłaszcza uczulonych na białko jajka kurzego, wymaga szczególnej ostrożności. Z drugiej strony leczenie chorób alergicznych może mieć istotny wpływ na skuteczność szczepień ochronnych. Szczepionki nowej generacji, dzięki możliwości modyfikacji profilu odpowiedzi immunologicznej, mogą stanowić opcję terapeutyczną u pacjentów z chorobami alergicznymi.

Słowa kluczowe: szczepienia, astma, alergia

Summary

Asthma and allergic diseases result from complex interactions between genetic and environmental factors. Among exogenous factors modifying function of the immune system, infectious diseases and vaccinations may play a role in predisposition to the development of allergic diseases and asthma. Besides, numerous vaccine components may provoke hypersensitivity reactions; hence active immunization in patients with allergic diseases, particularly in these sensitive to egg protein requires special precaution. On the other hand, therapy of allergic diseases may have an important influence on the effectiveness of vaccinations. New generation vaccines, thanks to the ability to modify the immune response profile, may be a promising treatment option for patients with allergies.

Key words: vaccinations, asthma, allergy

© *Alergia Astma Immunologia* 2009, 15(2): 87-94

www.alergia-astma-immunologia.eu

nadesłano: 14.05.2009

przyjęto: 19.06.2009

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Aleksandra Szczawińska-Popłonyk
Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej
III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. (61) 848 01 11, (61) 849 13 17, fax (61) 848 01 11,
e-mail: ola@malwa.com.pl

Patogeneza chorób alergicznych

Rola czynników genetycznych i środowiskowych

Astma oskrzelowa i choroby alergiczne są wynikiem interakcji złożonych czynników genetycznych i środowiskowych. Kompleksowość genetyczna w szczególności cechuje astmę oskrzelową; warunkuje ona heterogenność fenotypową choroby wynikającą zarówno z wpływu środowiska na ekspresję specyficznych genów, jak i wzajemnego oddziaływania genów między sobą. Wykazano związek szeregu loci i kandydujących genów, markerów mikrosatelitarnych i polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP – *single nucleotide polymorphism*) genów specyficznych chemokin i cytokin oraz genów regulujących syntezę IgE z astmą oskrzelową, atopią, podwyższonym stężeniem IgE w surowicy i nadreaktywnością oskrzeli. Wyniki szeregu badań wskazują na asocjacje astmy i atopowego zapalenia skóry w obrębie różnych chromosomów w populacjach różnych narodowości [1,2]. Wykazano zwiększone ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej

w związku z wariantami genetycznymi (SNP) w obrębie 17q21; związek ten dotyczył astmy o wczesnym początku (w wieku 4 lat lub wcześniej) i był jeszcze większy w przypadku ekspozycji na dym tytoniowy [3]. Występowanie polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w tym regionie ocenione zostało jako dwukrotnie zwiększające ryzyko rozwoju astmy, zaostrzeń astmy, nadreaktywności oskrzeli i epizodów świszczącego oddechu od wczesnego okresu niemowlęcego do wieku szkolnego [4].

Spośród badań w zakresie interakcji czynników genetycznych i środowiskowych wymienić należy badania asocjacji genetycznej pomiędzy stopniem ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej i atopii z ekspozycją we wczesnym okresie życia na dym tytoniowy i endotoksyny kurzu domowego, które modyfikowane są przez genotyp receptorów Toll-podobnych [5], cząstki receptorowej CD14 [6,7], detoksykacyjnych enzymów rodziny transferazy glutationu [8] oraz

alfa1-antytrypsyny, receptora beta2-adrenergicznego, interleukiny 1beta, interleukiny 10 [10] i interleukiny 14 [5]. Spośród związanych z patogenezą astmy kandydujących genów wymienić należy: gen czynnika transkrypcyjnego STAT2 (*signal transducer and activator of transcription*) [11] oraz ADAM33 (*a disintegrin and metalloprotease*) [12,13,14,15,16]. Z klinicznego punktu widzenia istotne znaczenie mają warianty genetyczne receptora beta2-adrenergicznego w postaci polimorfizmów pojedynczych nukleotydów, prowadzące do substytucji aminokwasów w pozycji 16, 27 i 164 [17]. Determinować mogą one fenotyp związany z nadreaktywnością oskrzeli i odpowiedzią na farmakoterapię lekami z grupy beta2-adrenomimetyków [18], a w przypadku allelu Gly(16) wykazano związek z ciężkością przebiegu astmy [19].

Wyniki międzynarodowego badania ISAAC (*The International Study of Asthma and Allergies In Childhood*), które przeprowadzone zostało w oparciu o standaryzowaną ankietę, wskazują na istotny wzrost częstości występowania astmy i chorób alergicznych w latach 90. XX wieku, w szczególności w regionach geograficznych, w których wcześniej było ono małe (kraje Europy Północnej, Wschodniej i Południowej, Afryki, Azji i Ameryki Południowej) [20,21,22]. Na podstawie danych uzyskanych z wymienionego i innych badań szacuje się zwiększenie częstości występowania astmy oskrzelowej na ponad 50% [23] do 67% [24,25] i alergicznego nieżytu nosa i spojówek na 66% [23].

Jednakże zwrócić należy uwagę na fakt, że trzydziestolecie jest okresem zbyt krótkim, aby mogły w tym czasie zaistnieć istotne zmiany w zakresie genomu tłumaczące powyższe zjawiska epidemiologiczne. W związku z tym uwzględnić należy rolę czynników epigenetycznych, środowiskowych, takich jak ekspozycja na zakażenia, zanieczyszczenie powietrza i dym tytoniowy, stosowanie leków, warunki socjalne. Wprowadzenie na szeroką skalę szczepień ochronnych, czemu zawdzięczać należy eradykację i zmniejszenie zachorowalności na choroby zakaźne, jest przykładem zjawiska, którego związek ze zwiększoną częstością występowania chorób alergicznych wymaga wnikliwej analizy.

Zachorowalność na choroby alergiczne a choroby zakaźne i szczepienia ochronne

Naturalny przebieg chorób zakaźnych

Retrospektywne badanie WHEASE [26] przeprowadzone w Aberdeen, Wielka Brytania, i obejmujące 2111 dzieci, które w 1964 roku należały do grupy wiekowej 10-14 lat, miało na celu określenie przyczyn wzrostu zachorowalności na astmę oskrzelową i choroby alergiczne oraz istnienia związku z przebyciem chorób zakaźnych. Wykazano wprawdzie efekt ochronny odry przebytej w wieku powyżej 3 lat w stosunku do rozwoju astmy, jednakże obserwowano tendencję do zwiększenia ryzyka występowania chorób alergicznych w powiązaniu z naturalnym przebiegiem chorób zakaźnych. Asocjacja ta dotyczyła astmy oskrzelowej i przechorowania ospy wietrznej, wyprysku i przebiecia krztuśca i różyczki oraz sezonowego alergicznego nieżytu nosa i spojówek z przebyciem różyczki, świnki

i ospy wietrznej. Ponadto największą korelację wykazano w odniesieniu do astmy oskrzelowej i liczby przebytych infekcji układu oddechowego w wieku poniżej 3 lat. Rezultaty wspomnianego badania, przeczące „higienicznej” teorii rozwoju astmy oskrzelowej mogą natomiast sugerować, że czynna immunizacja i prewencja naturalnego przebiegu chorób zakaźnych przyczynić się może do zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób alergicznych i astmy.

Wpływ szczepień ochronnych na rozwój chorób alergicznych

Wyniki szeregu badań zarówno stanowią potwierdzenie, jak i przeczą tej hipotezie. Za protekcyjnym wpływem szczepień ochronnych na rozwój chorób alergicznych przemawiają wyniki wielośrodkowego badania EPAAC [27], obejmującego 2184 dzieci w wieku 1-2 lat, w którym stwierdzono odwrotną korelację pomiędzy stopniem klinicznego nasilenia atopowego zapalenia skóry, ocenianym w skali SCORAD i stężeniem całkowitym IgE w surowicy a przeprowadzeniem szczepienia przeciwko ospie wietrznej i krztuścowi. Także w badaniu MIRIAM [28] przeprowadzonym w grupie dzieci niemieckich wykazano protekcyjny wpływ szczepienia pełno komórkową szczepionką przeciwko krztuścowi (WCP – *whole cell pertussis*) w odniesieniu do rozwoju astmy u dzieci w wieku 5-7 lat. Z kolei badanie Miyake i wsp. [29] objęło 5717 dzieci w wieku 7-8 lat, które otrzymały szczepienie przeciwko gruźlicy, indukujące odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów typu Th1. Autorzy ci wykazali zmniejszenie występowania astmy oskrzelowej, atopowego zapalenia skóry i nawracających epizodów świszczącego oddechu w badanej grupie dzieci. Autorzy duńscy [30] nie tylko stwierdzili rzadsze występowanie astmy oskrzelowej u dzieci szczepionych szczepionką skojarzoną MMR przeciwko odrze, śwince i różyczce, ale także uwzględnili w doniesieniu szczegółowe dane wskazujące na mniejszą częstość hospitalizacji z powodu astmy, mniej ciężki kliniczny przebieg choroby i rzadsze stosowanie leków z grupy beta2-adrenomimetyków.

Wyniki szeregu doniesień sugerują jednak, że szczepienia mogą odgrywać rolę promującą rozwój chorób alergicznych poprzez aktywowanie limfocytów subpopulacji Th2 i indukowanie syntezy IgE. Hurwitz i wsp. [31] wykazali, że dzieci szczepione przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi ponad dwukrotnie częściej niż dzieci nieszczepione prezentują objawy alergii ze strony układu oddechowego w wieku 5-10 lat. Ponadto w grupie dzieci, u których szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi było opóźnione przynajmniej o 2 miesiące, unikając ingerencji w układ immunologiczny w okresie fizjologicznej przewagi odpowiedzi Th2-zależnej, stwierdzono zmniejszenie ryzyka rozwoju astmy do 7 roku życia [32]. Także dzieci, które otrzymały szczepienie BCG, w wieku 7-8 lat wykazywały zwiększone ryzyko uczulenia na roztocza kurzu domowego, oceniane w oparciu o stężenie alergenowo-specyficznych IgE w surowicy [33].

Jednakże, w interpretacji wyników powyższych badań należy wziąć pod uwagę małą liczebność grup kontrolnych obejmujących nieszczepione dzieci, a z uwagi na

kompleksową patogenezę chorób alergicznych jednoznaczne określenie związku przyczynowo-skutkowego jest niepewne.

Zarówno szeroko zakrojone badania epidemiologiczne, jak i metaanalizy nie dostarczyły jednoznacznych danych dotyczących wzrostu ryzyka występowania chorób alergicznych u dzieci w związku ze szczepieniami przeciwko gruźlicy, *Haemophilus influenzae* typu b, pneumokokom, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, grypie, odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej [34,35,36,37,38,39,40,41,42], jak również nie potwierdzono wpływu różnych schematów szczepień stosowanych do 6 miesiąca życia na stopień ryzyka rozwoju chorób alergicznych (43).

Nadwrażliwość na składniki szczepionek

Reakcje niealergiczne

Większość niepożądanych łagodnych i umiarkowanych miejscowych i uogólnionych odczynów poszczepiennych nie ma charakteru alergicznego, ale jest wynikiem niespecyficznego zapalenia. W tych przypadkach dawki przypominające szczepień są zwykle dobrze tolerowane – tylko u około 10% dzieci w wyniku rewakcytacji obserwuje się nasilenie miejscowych odczynów i gorączkę, ale nie indukuje ona reakcji alergicznych na składniki szczepionek [44].

Większość reakcji miejscowych wywołana jest przez wodorotlenek glinu, który aż u około 19% pacjentów szczepionych przeciwko gruźlicy i wzv B [45] indukuje powstawanie guzków podskórnych, które mogą utrzymywać się przez kilka miesięcy. Miejscowa reakcja zapalna może być wywołana przez składniki bakterii i mikroorganizmów – występuje u około 8% pacjentów po szczepieniu przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. U 5-13% szczepionych pacjentów występują odczyny miejscowe (rumień, obrzęk) i uogólnione (gorączka) po podaniu szczepionek zawierających toksoidy tężcowy i błoniczy [46]. Rzadziej reakcje skórne stwierdzane są w wyniku szczepienia przeciwko ospie, odrze, różyczce, pneumokokom i grypie [45]. Dekstran zawarty w szczepionce BCG może indukować IgG-zależną reakcję anafilaktoidalną w mechanizmie powstawania kompleksów immunologicznych złożonych z dekstranu i swoistych przeciwciał IgG, indukcji kaskady dopełniacza przez kompleksy immunologiczne i aktywacji mastocytów i bazofilów przez anafilatoksyny. Reakcje takie opisane zostały w wyniku pierwszorazowego szczepienia BCG u noworodków, a także u nastolatka w następstwie szczepienia przypominającego. Obecność przeciwciał przeciwko dekstranowi u noworodków jest efektem przełożyskowego transferu od matek, natomiast u dzieci i dorosłych jest rezultatem wcześniejszej immunizacji lub uczulenia na polisacharydy błony zewnętrznej bakterii [47].

Reakcje alergiczne na składniki szczepionek

Spośród składników szczepionek miejscowe reakcje alergiczne w postaci wyprysku najczęściej wywołują adiuwanty: wodorotlenek glinu, tiomersal i formaldehyd. Tiomersal, będący związkiem rtęci ma działanie bakteriobój-

cze i odgrywa rolę jako stabilizator. Jednakże obecny jest także w szczepionce przeciwko wzv B, gdzie małe jego stężenie jest wynikiem procesu technologicznego, ale nie zapewnia aktywności bakteriobójczej. W szczepionkach zawierających antygeny wirusowe, takich jak szczepionka przeciwko poliomyelitis, zarówno żywa (OPV), jak i inaktywowana (IPV), szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR) i triwalentna szczepionka przeciwko grypie (TIV) obecne są małe stężenia antybiotyków, zwykle neomycyny, odpowiedzialnych za występowanie odczynów miejscowych (wyprysk) oraz reakcji anafilaktycznych [48]. U około 15% pacjentów szczepionych przeciwko wściekliźnie stwierdza się pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy, będące objawem alergii na beta-propionolakton zawarty w szczepionce. Reakcje nadwrażliwości natychmiastowej – pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne opisane w następstwie immunizacji przeciwko wzv B, były objawem uczulenia na drożdże *Saccharomyces cerevisiae*, w komórkach których zachodzi proces rekombinacji antygeny HBs. Miejscowe odczyny po podaniu 23-walentnej polisacharydowej szczepionki pneumokokowej PPV23 występują u około 50% biorców, a rewakcytacji związana jest ze zwiększonym ryzykiem reakcji nadwrażliwości. Anafilaksja jest obserwowana rzadziej – u około 1% osób szczepionych [49]. Sensytyzacja na antygeny pneumokoków może być wynikiem wcześniejszych zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae* lub nosicielstwa, gdyż reakcje alergiczne opisywane są także u osób nieszczepionych uprzednio PPV23 [46]. Rzadziej reakcje alergiczne w postaci anafilaksji i obrzęku naczynioruchowego występują w odpowiedzi na antygeny pałeczek krztuśca. Indukują one wytwarzanie swoistych przeciwciał IgE u około 65% dzieci, a najwyższe stężenie stwierdzane jest u dzieci z atopią, po immunizacji szczepionką celularną. Obecnie rzadko występują objawy alergii, szczególnie reakcje anafilaktyczne po podaniu szczepionek zawierających toksoidy błoniczy i tężcowy ze względu na wysoki stopień ich oczyszczenia. Wśród szczepionych dzieci opisano pojedyncze przypadki, natomiast u dorosłych częstość ich występowania szacuje się na 1:100 000 dawek szczepionki [46].

Nadwrażliwość na owoalbuminę

Wzrastająca częstość występowania alergii pokarmowej, w tym uczulenia na białko jajka kurzego w dzieciństwie stwarza konieczność opracowania wytycznych dotyczących prawidłowego postępowania w zakresie immunizacji. Małe stężenia owoalbuminy zawierają szczepionki: skojarzona szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce (stężenie owoalbuminy wynosi 1-2 ng/ml), szczepionka przeciwko grypie (stężenie owoalbuminy jest zróżnicowane i maksymalnie wynosi 42 mcg/ml), szczepionka przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu (Encepur) i przeciwko żółtej gorączce.

Reakcje anafilaktyczne po zastosowaniu szczepionek zawierających owoalbuminę prezentują najczęściej dzieci, u których stwierdza się dodatnie testy skórne prick z antygenami jajka kurzego. Częstość występowania reakcji anafilaktycznych szacuje się na 12% przypadków

w tej grupie pacjentów [46]. Dzieci, u których testy skórne prick z antygenami jajka kurzego są ujemne, mogą prezentować łagodne i średnio nasilone objawy uczulenia pod postacią pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego i zaostrzenia przebiegu atopowego zapalenia skóry [50]. Reakcje anafilaktyczne po podaniu szczepionki zawierającej owoalbuminę u dzieci nieuczulonych na białko jajka kurzego są najczęściej spowodowane nadwrażliwością na żelatynę lub neomycynę [51].

Demonstrowane objawy kliniczne uczulenia na białko jajka kurzego cechują się słabą korelacją z występowaniem ogólnoustrojowych reakcji niepożądanych po szczepieniu. Oznaczenie alergenowo-specyficznych IgE przeciwko antygenom białka jajka kurzego ma znaczenie diagnostyczne, ale jego rola w przewidywaniu reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki zawierającej owoalbuminę jest ograniczona. Wg Kawahara i wsp. [52] żadne z dzieci manifestujących objawy nadwrażliwości po spożyciu białka jajka kurzego nie prezentowało reakcji uogólnionych po szczepieniu przeciwko grypie preparatem zawierającym owoalbuminę w stężeniu 2-8 ng/ml. Podobnie po szczepieniu przeciwko odrze, śwince, różyczce aż 94% dzieci uczulonych na białko jajka nie prezentowało żadnych reakcji niepożądanych [53].

Określenie ryzyka i przewidywanie reakcji niepożądanych po szczepieniu zawierającym owoalbuminę w oparciu o test skórny ze szczepionką [54] nie jest obecnie zalecany u dzieci uczulonych na białko jajka kurzego. Jest to bowiem procedura diagnostyczna obciążona dużym ryzykiem rozwoju reakcji uogólnionych i cechuje się małą wartością w identyfikowaniu dzieci zagrożonych wystąpieniem powikłań poszczepiennych. W badaniu przeprowadzonym przez Patja i wsp. [51] spośród 200 dzieci prezentujących objawy alergii po spożyciu jajka kurzego, tylko 5 z nich demonstrowało pozytywne reakcje w teście ze szczepionką przeciwko odrze, śwince i różyczce (measles, mumps, rubella, MMR).

Zgodnie z opinią ekspertów [51,55], u dzieci uczulonych na białko jajka kurzego szczepienie przeciwko odrze, śwince i różyczce jest preferowane, jednak po podaniu szczepionki konieczna jest ścisła obserwacja dziecka przez 60 minut. Szczególna ostrożność obowiązuje u dzieci z reakcją anafilaktyczną i reakcją nadwrażliwości natychmiastowej po spożyciu jajka w wywiadzie. Dzieci te mogą ewentualnie być zaszczepione po uprzedniej konsultacji specjalisty alergologa, a także zalecane jest przeprowadzenie szczepienia w szpitalu. Zalecenie to dotyczy również dzieci prezentujących łagodne objawy alergii na białko jajka kurzego i ze współistniejącą astmą oskrzelową. Szczepienie MMR jest przeciwwskazane u dzieci w przypadku reakcji anafilaktycznej na składnik szczepionki w wywiadzie. Zwrócić należy uwagę, że powyższe wytyczne dotyczą stosowania wyłącznie szczepionki skojarzonej MMR, zawierającej antygeny odry, świnki i różyczki. Wirus różyczki hodowany jest na fibroblastach ludzkich, stąd monowalentna szczepionka przeciwko różyczce nie zawiera owoalbuminy i może być bezpiecznie stosowana u dzieci uczulonych na białko jajka kurzego. Z kolei szczepienie przeciwko grypie może być przeprowadzone u dzieci z alergią na białko jajka kurzego z wyjątkiem tych dzieci, u których wystąpiła

reakcja anafilaktyczna po spożyciu jajka lub wcześniejszym podaniu szczepionki. Zalecenie to uzasadnione jest około tysiącrotnie większym stężeniem owoalbuminy w szczepionce przeciwko grypie w porównaniu ze szczepionką przeciwko odrze, śwince i różyczce. Wskazane jest przeprowadzenie szczepienia metodą frakcjonowaną, polegającą na podaniu początkowo 1/10 dawki i po 30 minutach 9/10 dawki szczepionki i następnie obserwacji pacjenta przez 60 minut. U dzieci szczepionych po raz pierwszy i wymagających podania drugiej dawki szczepionki po okresie 1 miesiąca, należy ją podać jednorazowo. Zaleca się stosowanie szczepionek zawierających stężenie owoalbuminy mniejsze lub równe 1,2 mcg w 1ml [55]. Kryteria te, wg Farmakopei Europejskiej spełniają: szczepionka Inflexal V Berna Biotech oraz Vaxigrip Pasteur, w których stężenie owoalbuminy jest mniejsze niż 0,1mcg w 1ml.

Nadwrażliwość na żelatynę

Żelatyna jest składnikiem szczepionek przeciwko odrze, śwince i różyczce (w stężeniu 14,5 mg/ml), przeciwko ospie wietrznej i przeciwko japońskiemu zapaleniu mózgu. Objawy niepożądane związane z uczuleniem na żelatynę to najczęściej pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, a także reakcje anafilaktyczne. Szacuje się, że aż 25% wszystkich reakcji anafilaktycznych (tj. 1,8/1000 000dawek) po podaniu szczepionki MMR jest wynikiem IgE-zależnej nadwrażliwości na żelatynę [56]. Reakcja nadwrażliwości na szczepionkę poprzedza objawy alergii pokarmowej na żelatynę u 20-25% dzieci [46]. Uczulenie na żelatynę jest wynikiem uprzedniego szczepienia DTaP, zawierającego śladowe ilości żelatyny oraz spożywania produktów spożywczych zawierających żelatynę.

Rekomendacje Komitetu Doradczego ds. Wykonywania Szczepień (ACIP) przeciwko grypie i przeciwko pneumokokom

Szczepienie przeciwko grypie

Wyniki badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa triwalentnej inaktywowanej szczepionki TIV nie wskazują na zwiększenie częstości zaostrzeń przebiegu astmy ani epizodów świszczącego oddechu u dzieci i u niemowląt [57]. Szczepienie może stanowić ochronę przed zaostrzeniami astmy oraz innymi powikłaniami – np. zapaleniem ucha środkowego. U chorych na astmę szczepienie TIV jest immunogenne w stopniu porównywalnym ze stwierdzonym w grupie osób zdrowych [58].

Obawy wzbudza stosowanie u dzieci chorych na astmę żywej atenuowanej szczepionki przeciwko grypie (LAIV), której podanie w grupie dzieci w wieku 18-35 miesięcy związane było ze wzrostem częstości zaostrzeń choroby i hospitalizacji. Nie zaleca się stosowania LAIV u dzieci w wieku 2-4 lat chorych na astmę i u dzieci, u których w wywiadzie stwierdza się epizody świszczącego oddechu [59].

Szczepienie przeciwko pneumokokom

Zgodnie z zaleceniami ACIP, szczepienie przeciwko pneumokokom 23-walentną szczepionką polisacharydową

(PPV23) zalecane jest u dzieci od 2 roku życia i dorosłych z chorobami przewlekłymi oraz u wszystkich osób powyżej 65. roku życia. Juhn i wsp. [60] w retrospektywnym badaniu, obejmującym lata 1964-1983 (okres przed wprowadzeniem szczepień przeciwko pneumokokom) wykazali, że u chorych na astmę w każdym wieku zwiększone jest ryzyko ciężkich zakażeń o etiologii *Streptococcus pneumoniae* – zapalenia płuc i inwazyjnej choroby pneumokokowej. Skuteczność szczepionki PPV23 poddawana jest w wątpliwość, szczególnie u osób starszych, z chorobami przewlekłymi oraz u dzieci szczepionych schematem, w którym po pierwszej dawce heptawalentnej szczepionki skoniugowanej (PCV7) następuje szczepienie przypominające wykonane przy użyciu PPV23.

Chociaż niewątpliwie skutkiem stosowania PPV23 jest zmniejszenie ryzyka inwazyjnej choroby pneumokokowej u dorosłych dzięki szerzej wykonywanemu szczepieniu w populacji dziecięcej [61, 62], jednak rola ochronna tego szczepienia przeciwko zaostrzeniom astmy oskrzelowej jest niepotwierdzona [63]. Z uwagi na fakt, że PPV23 indukuje odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów B, a wytwarzane swoiste przeciwciała cechuje mała awidność, natomiast szczepienie PCV7 pobudza odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów T i stymuluje rozwój pamięci immunologicznej, jest ono zalecane u dzieci chorych na astmę [64].

Wpływ leczenia chorób alergicznych na skuteczność szczepień

Kortykosteroidy systemowe

Przeciwwskazanie do szczepień żywymi szczepionkami stanowią kortykosteroidy systemowe stosowane w dużych dawkach codziennie lub co drugi dzień przez 14 dni lub dłużej w dużych dawkach, tj. prednison >2 mg/kg/dobę lub >20 mg/dobę, gdy masa ciała jest większa niż 10 kg. Szczepienia żywymi szczepionkami można wznowić po minimum 4 tygodniach od zakończenia leczenia. W przypadku stosowania dużych dawek kortykosteroidów systemowych podawanych codziennie lub co drugi dzień przez okres krótszy niż 14 dni, szczepienia żywymi szczepionkami można wznowić po minimum 2 tygodniach od zakończenia leczenia. Kortykosteroidy systemowe stosowane codziennie lub co drugi dzień przez okres dłuższy niż 14 dni w dawkach mniejszych nie mają działania supresyjnego i nie stanowią przeciwwskazania do szczepienia żywymi szczepionkami, podobnie jak kortykosteroidy wziewne [65], stosowane dostawowo, na skórę i do oczu. Jednakże Hanania i wsp. [66] wykazali osłabienie odpowiedzi immunologicznej na antygen B w szczepionce TIV u chorych na astmę, leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów wziewnych.

Takrolimus

Nie wykazano efektu supresyjnego takrolimusu na odpowiedź poszczepienną. U dzieci z atopowym zapaleniem skóry poddanych 7-tygodniowej terapii miejscowo na skórę, odpowiedź immunologiczna po szczepieniu PPV23 była prawidłowa [67].

Immunoterapia alergenowa

Rozpatrując mechanizm działania immunoterapii swoistej należy zwrócić uwagę na możliwy wpływ na skuteczność szczepień ochronnych. Regulacja aktywności swoistych limfocytów T w kierunku subpopulacji Th1 odbywa się na drodze delekcji klonalnej i anergii swoistych limfocytów typu Th2. W badaniach klinicznych podjęte zostały w tym celu próby zastosowania alergoidów wraz z adiuwantami Th1, takimi jak monofosfolipid (MPL) [68, 69], BCG [70] i immunostymulujące oligonukleotydy CpG [71]. Istotnym efektem immunoterapii jest powstawanie limfocytów regulatorowych, typu Treg1, wytwarzających IL-10 i TGFbeta, które hamują aktywację komórek prezentujących antygen oraz limfocytów dziewiczych oraz powodują supresję wytwarzania IgE i stymulację produkcji izotypów przeciwapalnych – IgA i podklasy IgG4 [72,73,74]. Kluczowym mechanizmem immunoterapii swoistej jest powstawanie limfocytów regulatorowych, wykazujących ekspresję łańcucha alfa receptora IL-2 (fenotyp CD4+CD25+), antygeny CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocytes antigen), molekuly PD-1 (programmed death) oraz jądrowego czynnika transkrypcyjnego Foxp3 (forkhead box protein). Komórki te ulegają aktywacji antygenowo-swoistej poprzez receptor TCR, a wywierany przez nie efekt supresyjny w stosunku do limfocytów i komórek prezentujących antygen jest od antygeny niezależny. Ponadto powodują one zahamowanie aktywności komórek tucznych, bazofilów i eozynofiliów [72, 75]. Biorąc pod uwagę wspomniane kierunki immunosupresyjnego działania immunoterapii swoistej, zalecany jest odstęp czasowy pomiędzy podaniem dawki alergenu i szczepieniem: w przypadku szczepienia zawierającego żywe drobnoustroje okres wynoszący 4 tygodnie, zaś zawierającego antygeny rekombinowane i produkty metabolizmu drobnoustrojów – okres krótszy, wynoszący przynajmniej 8 dni. Szczepienie ochronne nie powinno być podane wcześniej niż 5 dni po ustąpieniu objawów niepożądanych, jeśli takie wystąpiły po podaniu dawki alergenu. Także w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych wywołanych szczepieniem, immunoterapia może być kontynuowana po 2 tygodniach od ich ustąpienia.

Przyszłość szczepień ochronnych u pacjentów z chorobami alergicznymi

Szczepionki zawierające wirosomy

Wirosomy są to cząstki zawierające zrekonstruowane otoczki wirusa grypy, pozbawione materiału genetycznego natywnego wirusa, ale dzięki obecności hemaglutyniny zachowują one zdolność wiązania i fuzji z błoną komórkową. Cząstki hemaglutyniny na powierzchni wirosomów zapewniają kooperację z receptorami immunoglobulinowymi limfocytów B, stymulując odpowiedź humoralną. Z kolei interakcja wirosomów z komórkami prezentującymi antygen prowadzi do aktywacji limfocytów T, szczególnie subpopulacji Th1, natomiast w wyniku fuzji wirosomów z błoną endosomalną, ich antygeny częściowo prezentowane są w kontekście antygenów MHC klasy I i aktywują limfocyty cytotoksyczne [76,77,78,79].

Szczepionki plazmidowe

Plazmidy są autonomicznie replikującymi się cząsteczkami DNA, na których umieszcza się gen kodujący antygen drobnoustroju. Po podaniu domięśniowym lub do naskórka plazmid przedostaje się do jądra komórkowego, gdzie ulega ekspresji. Immunogenność szczepionek DNA warunkują immunostymulujące motywy CpG, rozpoznawane przez receptory Toll-podobne typu 9 (TLR9).

Ponadto struktura podwójnej nici plazmidowego DNA wywiera efekt adiuwantowy dzięki aktywacji kinazy TBK1 (TANK-binding kinase), który to sygnał może wpływać w różnym stopniu na aktywację limfocytów pomocniczych i cytotoksycznych [80].

Piśmiennictwo

- Hakonarson H, Halapi E. Genetic analyses in asthma: current concepts and future directions. *Am J Pharmacogenomics* 2002; 2: 155-166.
- Denham S, Koppelman G, Blakey J i wsp: Meta-analysis of genome-wide linkage studies of asthma and related traits. *Res Res* 2008; 9:38.
- Bouzigon E, Corda E, Aschard H i wsp: Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med* 2008; 359: 1985-1994.
- Bisgaard H, Bonnelykke K, Sleiman PM i wsp: Chromosome 17q21 gene variants are associated with asthma and exacerbations but not atopy in early childhood. *Am J Crit Care Med* 2009; 179: 179-185.
- Adjers K, Karjalainen J, Pessi T, Eklund C, Hurme M: Epistatic effect of TLR4 and IL4 genes on the risk of asthma in females. *Int J Allergy Immunol* 2005; 138: 251-256.
- Yang IA, Savarimuthu S, Kim ST i wsp: Gene – environmental interactions in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 75-82.
- Martinez FD: CD14, endotoxin, and asthma risk: actions and interactions. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 221-225.
- Koppelman GH: Gene by environment interaction in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6: 103-111
- London SJ: Gene – air pollution interactions in asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 217-220.
- Kurz T, Ober C: The role of environmental tobacco smoke in genetic susceptibility to asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 335-339.
- Hsieh YY, Wan L, Chang CC, Tsai Ch, Tsai FJ: STAT2**C* related genotypes and allele but not TLR4 and CD40 polymorphisms are associated with higher susceptibility for asthma. *Int J Biol Sci* 2009; 5: 74-81.
- Park HS, Kim SH, Park CS: The role of novel genes in modifying airway responses in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6: 112-116.
- Holloway JW, Davies DE, Powell R i wsp: The discovery and role of ADAM33, a new candidate gene for asthma. *Expert Rev Mol Med* 2004; 6: 1-12.
- Holgate ST, Yang Y, Haitchi HM i wsp: The genetics of asthma: ADAM33 as an example of a susceptibility gene. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 440-443.
- Schedel M, Depner M, Schoen C i wsp: The role of polymorphisms in ADAM33, a disintegrin and metalloprotease 33, in childhood asthma and lung function in two German populations. *Respir Res* 2006; 7: 91.
- Werner M, Herbon N, Gohlke H i wsp: Asthma is associated with single nucleotide polymorphisms in ADAM33. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 26-31.
- Taylor DR, Kennedy MA: Genetic variation of the beta(2)-adrenoceptor: its functional and clinical importance in bronchial asthma. *Am J Pharmacogenomics* 2001; 1: 165-174.
- Taylor DR: Beta-adrenergic receptor polymorphisms: relationship to the beta-agonist controversy and clinical implications. *Exper Opin Pharmacother* 2007; 8: 3195-3203.
- Taylor DR: Pharmacogenetics of beta2-agonist drugs in asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 31: 247-258.
- Pearce N, Adt-Khaled N, Beasley R i wsp: Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62: 758-766.
- Galassi C, De Sario M, Biggeri A i wsp: Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994-2002. *Pediatrics* 2006; 117: 34-42.
- Masiak W, Behrens T, Brastly TM i wsp: Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. *Allergy* 2003; 58: 572-579.
- Montefort S, Ellul P, Motefort M, Caruana S, Agius Muscat H: Increasing prevalence of asthma, allergic rhinitis but not eczema in 5- to 8-yr old Maltese children (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 67-71.
- Kwong NM, Proctor A, Billings C i wsp: Increasing prevalence of asthma diagnosis and symptoms in children is confined to mild symptoms. *Thorax* 2001; 56: 312-314.
- Sorian JB, Kiri VA, Maier SC, Strachan D: Increasing prevalence of asthma in UK primary care during 1990s. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 415-421.
- Bodner C, Godden D, Seaton A: Family size, childhood infections and atopic diseases. The Aberdeen WHEASE group. *Thorax* 1998; 53: 28-32.
- Grueber C, Warner J, Hill D, Bauchau V; EPAAC Study Group: Early atopic disease and early childhood immunization – is there a link? *Allergy* 2008; 63: 1464-1472.
- Moehrenschrager M, Haberbil VM, Kraemer U, Behrendt H, Ring J: Early BCG and pertussis vaccination and atopic diseases in 5- to 7-year old preschool children from Augsburg, Germany: results from the MIRIAM study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 5-9.
- Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S, Ohya Y: Tuberculin reactivity and allergic disorders in schoolchildren, Okinawa, Japan. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 486-492.
- Hviid A, Melbye M: Measles-mumps-rubella vaccination and asthma-like disease in early childhood. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1277-1283.
- Hurwitz EL, Morgenstern H: Effects of diphtheria-tetanus-pertussis or pertussis vaccination and allergies and allergy-related respiratory symptoms among children and adolescents in the United States. *J Manipulative Physiol Ther* 2000; 23: 81-90.
- McDonald KL, Huq SI, Lix LM, Becker AB, Kozyrskij AL: Delay in diphtheria, pertussis, tetanus vaccination is associated with a reduced risk of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 626-631.

33. Mommers M, Weishoft-Houlen M, Swaen GM i wsp: Infant immunization and the occurrence of atopic disease in Dutch and German children: a nested case-control study. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 324-329.
34. Grueber C, Nillsson L, Bjorksten B: Do early childhood immunizations influence the development of atopy and do they cause allergic reactions? *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 296-311.
35. Rottem M, Shoenfeld Y: Vaccination and allergy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 223-231.
36. Balicer RD, Grotto I, Mimouni M, Mimouni D: Is childhood vaccination associated with asthma? A meta-analysis of observational studies. *Pediatrics* 2007; 120: 1269-1277.
37. Roost HP, Gassner M, Grize L i wsp: Influence of MMR vaccination and diseases on atopic sensitization and allergic symptoms in Swiss schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 401-407.
38. Koppen S, de Groot R, Neijens HJ i wsp: No epidemiological evidence for infant vaccinations to cause allergic disease. *Vaccine* 2004; 22: 3375-3385.
39. Spycher BD, Silverman M, Egger M, Zwahlen M, Kuehni CE: Routine vaccination against pertussis and the risk of childhood asthma: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2009; 123: 944-950.
40. De Stefano F, Gu D, Kramarz P i wsp: Childhood vaccination and risk of asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 498-504.
41. Bernsen RM, Koes BW, de Jongste JC, van der Wouden JC: Haemophilus influenzae type b vaccination and reported atopic disorders in 8-12 year old children. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 463-469.
42. Bernsen RM, de Jongste JC, Koes BW, Aardoom HA, van der Wouden JC: Diphtheria-tetanus-pertussis-poliomyelitis vaccination and reported atopic disorders in 8-12 year old children. *Vaccine* 2006; 24: 2035-2042.
43. Kummeling I, Thijs C, Stelma F i wsp: Diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccinations and the risk of eczema and recurrent wheeze in the first year of life: the KOALA birth cohort study. *Pediatrics* 2007; 119: 367-373.
44. Gold M, Goodwin H, Bothom S i wsp: Revaccination of 421 children with a past history of an adverse reaction in a special immunization service. *Arch Dis Child* 2000; 83: 128-131.
45. Nikkels AF, Nikkels-Tassoudji N, Pierard GE: Cutaneous adverse reactions following anti-infective vaccinations. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 79-87.
46. Ponvert C, Scheinmann P: Vaccine allergy and pseudo-allergy. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 10-15.
47. Rudin C, Gunthard J, Halter C, Staehelin J, Berglund A: Anaphylactoid reaction to BCG vaccination containing high molecular weight dextran. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 941-942.
48. Heidary N, Cohen DE: Hypersensitivity reactions to vaccine components. *Dermatitis* 2005; 16: 115-120.
49. Yousef E, Mannan S: Systemic reactions to pneumococcal vaccine: how common in pediatrics? *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 397-399.
50. Khakoo GA, Lack G: Guidelines for measles vaccination in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 288-293.
51. Patja A, Makinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H: Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001; 107: e27.
52. Kawahara H, Morisawa Y, Katunuma T i wsp: Immediate adverse reactions after administration of the influenza vaccine to patients with positive CAP-RAST to egg white. *Arerugi* 2002; 51: 559-564.
53. Goodyear-Smith F, Wong F, Petousis-Harris H, Wilson E, Turner N: Follow-up of MMR vaccination status in children referred to a pediatric immunization clinic on account of egg allergy. *Hum Vaccine* 2005; 1: 118-122.
54. Sugai K, Shiga A, Okoda K i wsp: Dermal testing of vaccines for children at high risk of allergies. *Vaccine* 2007; 25: 3454-3463.
55. Piquer-Gibert PM, Plaza-Martin A, Martorell-Aragones A i wsp: Recommendations for administering the triple viral vaccine and antiinfluenza vaccine in patients with egg allergy. *Allergol Immunopathol* 2007; 35: 209-212.
56. Pool V, Braun MM, Kelso JM i wsp: Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps-rubella vaccine in the United States. *Pediatrics* 2004; 113: 170-171.
57. Fiore AE, Shay DK, Broder K i wsp: Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR* 2008; 57: 1-60.
58. Romanowska M, Rybicka K, Nowak I i wsp: Antibody response to influenza vaccination in patients suffering from asthma. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: 583-589.
59. Vasu N, Ghaffari G, Craig ET, Craig TJ: Adverse events associated with intranasal antiinfluenza vaccine in the United States. *Thorax* 2008; 2: 193-198.
60. Juhn YJ, Kita H, Yawn BP i wsp: Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 719-23.
61. Targonski PV, Pland GA: Pneumococcal vaccination in adults: recommendations, trends, and prospects. *Clev Clin J Med* 2007; 74: 401-414.
62. De Roux A, Lode H: Pneumococcal vaccination. *Eur Resp J* 2005; 26: 982-983.
63. 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: 62-67.
64. Rose MA, Schubert R, Kujumdshiev S, Kitz R, Zielen S: Immunoglobulins and immunogenicity of pneumococcal vaccination in preschool asthma. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1425-1431.
65. Masten B, McWilliams B, Lipscomb M i wsp: Immune response to hepatitis B vaccine in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 522-528.
66. Hanania NA, Sockrider M, Castro M i wsp: Immune response to influenza vaccination in children and adults with asthma: effect of corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 717-724.
67. Stiehler ER, Roberts RL, Kaplan MS i wsp: Pneumococcal seroconversion after vaccination for children with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 206-213.
68. Von Baehr V, Hermes A, von Baehr R i wsp: Allergoid-specific T-cell reaction as a measure of the immunological response to specific immunotherapy (SIT) with a Th1-adjuvanted allergy vaccine. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 234-241.
69. Hopkins M, Lees BG, Richardson DG, Woroniecki SR, Wheeler AW: Standardization of glutaraldehyde-modified tyrosine-adsorbed tree pollen vaccines containing the Th1-inducing adjuvant, monophosphoryl lipid A (MPL). *Allergol Immunopathol* 2001; 29: 245-254.
70. Tsai JJ, Peng HJ, Shen HD: Therapeutic effect of Bacillus Calmette-Guerin with allergen on human allergic asthmatic patients. *J Microbiol Immunol Infect* 2002; 35: 99-102.
71. Higgins D, Marshall JD, Traquina P, Van Nest G, Livingstone BD: Immunostimulatory DNA as a vaccine adjuvant. *Expert Rev Vaccines* 2007; 6: 747-759.

72. Jutel M, Akadis M, Blaser K, Akadis CA: Mechanisms of allergen specific immunotherapy – T cell tolerance and more. *Allergy* 2006; 61: 796-807.
73. Jutel M, Akadis CA: T cell regulatory mechanisms in specific immunotherapy. *Chem Immunol Allergy* 2008; 94: 158-177.
74. Verhagen J, Blaser K, Akadis CA, Akadis M: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: T regulatory cells and more. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 207-231.
75. Nouri-Aria KT, Durham SR: Regulatory T cells and allergic disease. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2008; 7: 237-252.
76. Wilschut J: Influenza vaccines: the virosome concept. *Immunol Lett* 2009; 122: 118-121.
77. Huckriede A, Bungener L, Stegmann T i wsp: The virosome concept for influenza vaccines. *Vaccine* 2005; 23: 26-38.
78. Esposito S, Gasparini C, Martelli A i wsp: Safe administration of an inactivated virosomal adjuvanted influenza vaccine in asthmatic children with egg allergy. *Vaccine* 2008; 26: 4664-4668.
79. Zuccoti G, Amendola A, Vigano A i wsp: Long-term immunogenicity of a virosomal subunit inactivated influenza vaccine in children with asthma. *Vaccine* 2007; 25: 6692-6698.
80. Coban C, Koyama S, Takeshita F, Akira S, Ishu KJ: Molecular and cellular mechanisms of DNA vaccines. *Hum Vaccin* 2008; 4: 453-456.