

**PRZEWODNICZĄCA
KOMITETU
NAUKOWEGO**

Aleksandra Klimczak

Prof. dr hab.

Data

Warszawa
3 grudnia 2024 r.

Znak sprawy

L.dz. KIEZCz-V-7/2024

Komitet Immunologii i Etiologii Zakażeń Człowieka
Wydział V Nauk Medycznych PAN
Sekcja Immunologii Klinicznej

Minister Zdrowia
Izabela Leszczyna
Ul. Miodowa 15
00-952 Warszawa

**Stanowisko Komitetu Immunologii i Etiologii Zakażeń Człowieka PAN
dotyczące profilaktyki chorób zakaźnych**

Komitet Immunologii i Etiologii Zakażeń Człowieka PAN zwraca uwagę na zagrożenia wynikające z występowania chorób zakaźnych w Polsce. Stanowisko zawiera również propozycje zmian w Programie Szczepień Ochronnych na 2025 r.

Priorytetem działań Komitetu Immunologii i Etiologii Zakażeń Człowieka Wydziału V Nauk Medycznych (KIEZCz) PAN jest uświadamianie znaczenia profilaktyki chorób zakaźnych w oparciu o aktualną wiedzę. Dane epidemiczne wskazują na pilną potrzebę aktualizacji programu szczepień ochronnych w populacji osób zdrowych oraz objęcie jak najszerszą ochroną dzieci i osoby starsze, szczególnie podatne na choroby zakaźne, w tym osoby z obniżoną odpornością.

Członkowie KIEZCz PAN pragną zwrócić uwagę na poniższe kwestie, które stanowią istotne zagrożenie dla zdrowia publicznego:

1. Wzrost zachorowań na odrę. Ostatnio obserwuje się niepokojący wzrost zachorowań na odrę, związany z sytuacją w Ukrainie. Tylko w obecnym półroczu w Polsce zanotowano już 232 zachorowania. Odporność zbiorowiskowa jest nie wystarczająca, w wielu województwach odsetek zaszczepionych nie przekracza 95%, granicy która zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zapewnia odporność populacyjną. Stan ten wynika m.in. z braku wystarczającej liczby zaszczepionych dzieci dwiema dawkami szczepionki MMR. Obecnie w grupie dzieci poniżej 9 roku życia, wyszczepialność dwiema dawkami wynosi 84.6% i właśnie w tej grupie jest najwięcej zachorowań (1). Znanym, a jednocześnie niepokojącym zjawiskiem jest utrata limfocytów pamięci (zarówno T jak i B) po przebyciu odry, co określa się mianem „amnezji immunologicznej” (2) stąd w grupie osób po przebyciu odry istnieje zwiększone ryzyko zachorowania na inne choroby zakaźne.

Przewodnicząca
Komitetu

Aleksandra.Klimczak
@pan.pl

Sekretarz Komitetu

Radosław.Zagozdzon
@pan.pl

Komitet zwraca uwagę, na konieczność monitorowania zachorowań na odrę, zarówno wśród populacji polskiej oraz wśród uchodźców, oraz podjęcie działań, które zwiększą świadomość zagrożeń wynikających z zakażenia wirusem odry nie tylko w populacji polskiej ale i ukraińskiej, a także o rozpoczęcie szczepień uzupełniających zarówno u dzieci jak i osób dorosłych, które nie chorowały na odrę.

2. Wzrasta obecnie ryzyko wystąpienia ostrego nagminnego porażenia dziecięcego (poliomyelitis) u pacjentów ze złożonym niedoborem odporności wywołane żywym szczepionkowym wirusem Polio. Region Europejski WHO, od 2002 jest oficjalnie wolny od poliomyelitis, od tego momentu w całej Europie, w tym także w Polsce (od 2004) wprowadzono szczepionkę inaktywowaną (IPV). W badaniach polskich pacjentów z defektem odporności w 2016 nie obserwowano jeszcze obecności wirusa szczepionkowego, występował on głównie w krajach gdzie stosowana jest wciąż szczepionka zawierająca żywy wirus (OPV) (3). Sytuacja zmienia się niestety w momencie napływu dzieci i osób dorosłych z Ukrainy, gdzie stosowana jest jeszcze OPV. W ostatnim czasie stwierdzono w Lublinie obecność szczepionkowego wirusa Polio w kale dwóch pacjentów ze złożonym niedoborem odporności pochodzących z Ukrainy. Stan ten jest zagrożeniem dla samych pacjentów, jak i dla otoczenia, w tym innych pacjentów z wrodzonymi błędami immunologicznymi (*Inborn Errors of Immunity*, IEI). Pacjenci ci muszą być poddani leczeniu przeciwwirusowemu oraz izolowani. Zagrożeniem są nie tylko zakażeni pacjenci, ale także coraz częściej stwierdzana obecność wirusa szczepionkowego w ściekach, co w ubiegłych latach nie było tak częste. Również w Warszawie stwierdzono ostatnio w ściekach obecność zmutowanego wirusa Polio typu 2, który potencjalnie może zagrażać osobom nieszczepionym i pacjentom z obniżoną odpornością (4).

Komitet zwraca uwagę na konieczność podjęcia tzw. działań zapobiegawczych zgodnie z wytycznymi WHO, wskazując na konieczność systematycznych badań kału na obecność szczepionkowego wirusa Polio oraz jego form zmutowanych u pacjentów z obniżoną odpornością, a także na konieczność ich izolacji i podjęcia działań terapeutycznych.

3. Wzrost zachorowań na Inwazyjną Chorobę Pneumokokową. W Programie Szczepień Ochronnych na rok 2025 opublikowanym 31 października w Dzienniku Urzędowym Ministerstwa Zdrowia nie ma istotnych zmian w porównaniu z ubiegłym rokiem. Natomiast zmieniła się w Polsce sytuacja epidemiczna – obserwuje się wzrost zachorowań na Inwazyjną Chorobę Pneumokokową (IChP) wywołaną przez szczepy nieszczepionkowe oraz te, których nie zawiera szczepionka PCV10. Dane te dotyczą wszystkich niemowląt i dzieci do 2. roku życia, w tym także dzieci z obniżoną odpornością. Według najnowszych danych Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) z 2023 r. przewidywane pokrycie szczepów pneumokoków, odpowiedzialnych za IChP w grupie dzieci poniżej 5 lat, zapewniłoby około 14-krotnie większą ochronę po szczepieniu PCV13 niż obecna szczepionka PCV10, której pokrycie w tej grupie wynosi tylko 3,7% w porównaniu z pokryciem szczepionki PCV13 wynoszącym 51,8% (4). W przypadku szczepionki PCV20 ochrona przed IChP dzieci < 2. r.ż. zwiększyłaby się do 61,9% (4,5). Skala zakażeń wywołanych szczepami nie zawartymi w szczepionce PCV10 jest jeszcze większa, gdyż zakażenia inne niż IChP, takie jak zapalenia płuc czy zakażenia uszu, nie podlegają rejestracji. Zastąpienie szczepionki PCV10 szczepionkami dającymi wielokrotnie szersze pokrycie jest ważne nie tylko w szczepieniach populacyjnych dzieci do 2 roku życia, ale przede wszystkim w uodpornieniu dzieci poniżej 5 roku życia z obniżoną odpornością, w tym dzieci po przeszczepieniu szpiku/ macierzystych komórek krwiotwórczych - HSCT (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*) (6). Bardzo niepokojące

jest także zniesienie częściowej refundacji szczepień PCV13 w grupie 65+, gdzie współczynnik zgonów z powodu IChP, w tym wywołanych serotypem 19A, jest najwyższy.

Komitet zwraca uwagę na pilną potrzebę zapewnienia pełnego finansowania szczepień PCV20 lub PCV13 u dzieci do 5 roku życia z obniżoną odpornością, w tym szczególnie po HSCT, oraz o przywrócenie refundacji PCV20 lub PCV13 osobom 65+. Członkowie Komitetu uważają, że wzrost zachorowań na IChP wywołanych inwazyjnymi szczepami, których nie zawiera szczepionka PCV10 jest pilnym wskazaniem do zastąpienia jej szczepionką PCV13 lub PCV20 w szczepieniach populacyjnych dzieci do 2 roku życia.

4. Szczepienie BCG u dzieci matek poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu.

W Programie Szczepień Ochronnych na 2025 rok znajdują się informacje uzupełniające dotyczące szczepień BCG, mianowicie :

III. INFORMACJE UZUPEŁNIAJĄCE – ZASADY SZCZEPIEŃ PRZECIW WYBRANYM CHOROBYM ZAKAŹNYM

„U dzieci matek otrzymujących leczenie immunosupresyjne, w tym leczenie biologiczne w ciągu 3 miesięcy przed porodem, szczepienie przeciw GRUŹLICY jest przeciwwskazane”.

Leki immunosupresyjne, którymi leczone są ciężarne w ostatnim trymestrze ciąży w różnym czasie znikają z krwi niemowlęcia (7), jednak są już nieobecne we krwi niemowlęcia przed ukończeniem 6 miesiąca życia. Najdłużej utrzymują się przeciwciała przeciw ludzkiemu czynnikowi martwicy nowotworu alfa (TNF- α), które po przeniknięciu przez łożysko są obecne we krwi niemowlęcia do ukończenia 6 miesiąca życia. Zbyt wczesne szczepienie szczepionką BCG – w 3 miesiącu życia dziecka, którego matka w czasie ciąży była leczona przeciwciałem anti-TNF- α (Infliximabem), zakończyło się zgonem dziecka z powodu uogólnionego zakażenia BCG (7). Jednak analiza profilu bezpieczeństwa szczepień żywymi szczepionkami, w tym BCG, przeprowadzona przez EULAR (European League Against Rheumatism) wykazała, że szczepienia dzieci matek leczonych immunosupresyjnie żywymi szczepionkami można bezpiecznie rozpocząć po 6 miesiącu życia (8).

W kontekście szczepień tych dzieci, ważne są unikalne właściwości polskiej szczepionki BCG, mianowicie jej udokumentowany profil bezpieczeństwa, związany ze zmniejszoną zjadliwością wykorzystanego szczepu bakterii (9): stosowana w Polsce od 1955 roku szczepionka BCG zawiera podszczep prątka BCG Moreau - producent - Synthaverve (dawniej: Biomed – Lublin, Wytwórnia Surowic i Szczepionek), pochodzący z brazylijskiego prątka Rio de Janeiro (RDJ). Reaktoogenność tego szczepu uległa osłabieniu w wyniku wielokrotnego pasażowania prątka szczepionkowego.

W genomie polskiego szczepu szczepionkowego *M. bovis* BCG Moreau, wywodzącego się ze szczepu Rio de Janeiro (RDJ), zidentyfikowano dwie unikatowe delecje obejmujące łącznie 10 genów, w tym 3 powiązane ze zjadliwością prątków. W szczepie tym brak genów produkujących m.in. toksynę MazF6, MazE6, nie produkuje on również niektórych związków odpowiedzialnych za wirulencję prątków *Mycobacterium bovis* (dimikocerozatów ftiocerolu – PDIM oraz glikolipidów fenolowych – PGL) (9). Zmiany te są czynnikami wpływającymi na opisywane w literaturze większe bezpieczeństwo polskiej szczepionki BCG w porównaniu ze stosowanymi na świecie innymi podszczepami prątków BCG: (RDJ), Pasteur, duńskim, szwedzkim czy rosyjskim, które w dalszym ciągu zachowują wysoką zjadliwość.

Unikalne zmiany w genomie prątka BCG Moreau, które odpowiadają za mniejszą zjadliwość prątka znalazły potwierdzenie w badaniach klinicznych. Jak wykazały 43-letnie obserwacje pacjentów z IEL hospitalizowanych w Klinice Immunologii, Instytutu – Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka, w Warszawie uogólnione zakażenie prątkiem BCG występowało bardzo rzadko, a od roku 1980 dzięki wczesnemu rozpoznaniu i leczeniu powikłań żadne dziecko nie zmarło, w przeciwieństwie do zgonów wywołanych zakażeniem przede wszystkim szczepem duńskim (10,11). Należy również podkreślić, że od 40 lat w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego stosuje się metodę miejscowego podawania szczepionki BCG Moreau rodzimej produkcji. Nie ma doniesień o poważnych odczynach NOP, czy przypadkach zgonu, co obserwowane jest, gdy stosowane są inne szczepy.

Polska szczepionka BCG Moreau, od 60 lat wykazuje powtarzalną stabilność profilu genetycznego prątka szczepionkowego, potwierdzając tym samym wysoki stopień bezpieczeństwa szczepionki. Dlatego, tym bardziej należy dokonać zmian w Programie Szczepień Ochronnych umożliwiając zaszczepienie dzieci matek leczonych immunosupresyjnie, w tym lekami biologicznymi po 6 miesiąca życia dziecka, kiedy w krwioobiegu nie ma już leków immunosupresyjnych, co rekomendacje EULAR (8).

Komitet sugeruje zmianę zaleceń w Programie Szczepień Ochronnych przeciwko gruźlicy, skracając okres przeciwwskazania do szczepienia BCG, aby dać szanse bezpiecznego uodpornienia dziecka.

U dzieci matek otrzymujących leczenie immunosupresyjne, w tym leczenie biologiczne w ciągu 3 miesięcy przed porodem, szczepienie przeciw GRUŹLICY jest przeciwwskazane do 6 miesiąca życia. Po 6 miesiącu życia dzieci mogą być zaszczepione, zwłaszcza gdy występuje możliwość sprawdzenia poziomu leków biologicznych.

5. Szczepienia przeciwko półpaścowi pacjentów po przeszczepieniu szpiku/macierzystych komórek krwiotwórczych – HSCT oraz po transplantacji narządów. Półpasiec jest wywołany przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (varicella zoster virus – VZV). Na półpasiec zapadają głównie osoby, które wcześniej przeszły ospę wietrzną. Po HSCT i po transplantacji narządów, w trakcie rekonstrukcji układu odporności bardzo często rozwija się zakażenie wirusem, który pozostaje w zwojach nerwowych w formie uśpionej.

Dużą grupą ryzyka podatną na zakażenie wirusem VZV są seniorzy, szczególnie z wielochorobowością. Skład dostępnej w Polsce szczepionki przeciwko VZV dostosowany jest do potrzeb układu odpornościowego grupy wiekowej (50+). Wykazano, że stosowanie tej szczepionki powoduje uzyskanie przez seniorów mian przeciwciał ochronnych porównywalnych z uzyskiwanymi w grupie młodszych osób dorosłych.

Komitet zgłasza pilną potrzebę nowelizacji szczepień u pacjentów po transplantacji narządów i po przeszczepieniu HSCT (Program Szczepień na 2025), dodając do szczepień obowiązkowych, bezpłatne szczepienie przeciw półpaścowi. Częściowe lub całkowite finansowanie szczepień powinno objąć także wszystkich seniorów 65+.

6. Szczepienia ochronne i immunoprofilaktyka zakażeń RSV. Program lekowy B40: PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ WIRUSEM RSV (ICD-10 P 07.2, P 07.3, P 27.1) zapewnia profilaktyczne podanie przeciwciał monoklonalnych dzieciom przedwcześnie urodzonym i z niską masą ciała. Profilaktyka zakażeń RSV obejmuje również starsze dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD) oraz dzieci z rozpoznaną hemodynamicznie istotną wadą serca. Natomiast profilaktyka nie obejmuje zakażeń RSV u pacjentów z pierwotnymi i wtórnymi

niedoborami odporności, szczególnie dzieci z ciężkim złożonym niedoborem odporności (SCID), jak również dzieci, u których w pierwszym roku życia rozpoznane są inne poważne pierwotne niedobory odporności lub choroby, których leczenie skutkuje istotnym wtórnym niedoborem odporności (np. rozpoznanie i leczenie choroby nowotworowej, przeszczepienie komórek krwiotwórczych z dowolnego wskazania). Dla tych dzieci zakażenie RSV stanowi śmiertelne zagrożenie (12).

W badaniach farmako-ekonomicznych udokumentowano, że wprowadzenie populacyjnej immunoprofilaktyki RSV z użyciem przeciwciała monoklonalnego jest uzasadnione ekonomicznie w każdym kraju europejskim, także o średnim i niskim statusie ekonomicznym. Biorąc pod uwagę masowość zakażeń RSV u dzieci oraz powikłań, którymi one skutkują w populacji ogólnej, a także konsekwencji indywidualnych i społecznych, należy w naszej opinii zmierzać do objęcia profilaktyką przeciwciałem monoklonalnym o przedłużonym działaniu całej populacji dzieci w pierwszym roku życia, w ich pierwszym sezonie zakażeń RSV, a w grupach ryzyka – w dwóch kolejnych latach. FDA oraz EMA zarejestrowały przeciwciało anty-RSV o przedłużonym działaniu (ok. 6 miesięcy). Stopniowo rozszerza się program populacyjnej immunoprofilaktyki RSV z użyciem tych przeciwciał monoklonalnych w Europie. Do tych krajów należą m. innymi Francja, Hiszpania, Luksemburg, Niemcy (13,14).

Wobec zagrożeń związanych z ryzykiem zakażenia RSV Komitet Immunologii i Etiologii Zakażeń Człowieka PAN zwraca się z pilną prośbą o jak najszybsze (sezon 2024/2025) rozszerzenie uprawnień do leczenia przeciwciałami monoklonalnymi na grupę dzieci ze złożonymi wrodzonymi defektami odporności oraz z niedoborami wtórnymi w przebiegu leczenia, zarówno w pierwszym jak i drugim sezonie występowania zakażeń RSV. Kolejną grupą dzieci, którą należałoby objąć w przyszłości profilaktyką RSV jest cała populacja dzieci do 1 roku życia, którą stosują już niektóre kraje europejskie.

W zapisach PSO na rok 2025, w części dotyczącej szczepień zalecanych, znajdują się szczepienia przeciw wirusowi RSV w dwóch grupach, u osób w 60+ oraz u osób w wieku 50–59 lat ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na chorobę wywołaną przez RSV. Szczepienia te zalecane są również u kobiet ciężarnych oraz u dzieci od urodzenia do 6 miesiąca życia zgodnie z zaleceniem lekarza.

Komitet Immunologii i Etiologii Zakażeń Człowieka PAN wnioskuję o częściową refundację szczepionki przeciwko RSV w wymienionych grupach ryzyka, osób szczególnie narażonych na powikłania w przebiegu zakażenia RSV.

7. Refundacja szczepionek przeciw grypie u osób 65+. Obecnie w Programie Szczepień Ochronnych na 2025 rok w grupie seniorów 65+, w pełni finansowane są szczepionki przeciw grypie o mniejszej immunogenności niż dostępna od września 2024 szczepionka EFLUELDA TETRA®. Czterokrotnie wyższe stężenie antygenu – hemaglutyniny zwiększa skuteczność tej szczepionki u osób w podeszłym wieku (15,16). Szczepionka ta jest refundowana tylko w 50%.

Komitet zwraca się z prośbą o pełne finansowanie szczepień szczepionką EFLUELDA TETRA®.

8. Wobec wzrostu zachorowań na krztusiec realizacja obowiązkowych szczepień przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi to obecnie priorytet w uzupełnianiu brakujących szczepień. Publikacja informacji wyjaśniającej zasady uzupełniania zaległych szczepień obowiązkowych w Programie Szczepień Ochronnych znacząco wpłynęłoby na wzrost realizacji szczepień. Obecnie jest to trudne, ponieważ używana obowiązkowa pełnokomórkowa szczepionka (DTPw)

może być stosowana jedynie do końca 3 roku życia. Ponadto, występują okresowe braki szczepionki bezkomórkowej (DTPa). Proponujemy zamieszczenie w Programie Szczepień Ochronnych na 2025 informacji uzupełniającej w części:

III. INFORMACJE UZUPEŁNIAJĄCE – ZASADY SZCZEPIEŃ PRZECIW WYBRANYM CHOROBYM ZAKAŻNYM

SZCZEPIENIA PRZECIW BŁONICY, TĘŻCOWI I KRZTUŚCOWI

Komitet proponuje by w tej części kalendarza szczepień zamieścić następującą informację, opracowaną w oparciu o zalecenia WHO (17):

U dzieci do ukończenia 6 roku życia szczepienia można uzupełniać stosując dowolną szczepionkę zawierającą komponenty DTPa, czyli DTPa, DTPa-IPV („4w1”), DTPa-IPV-Hib („5w1”) lub DTPa-IPV-Hib-HBV („6w1”). Po ukończeniu 7 roku życia stosuje się szczepionki o zmniejszonej zawartości antygenów błonicznych i krztuścowych: dT, dTap lub dTap-IPV. Dotyczy to także szczepienia podstawowego, co ma szczególne znaczenie wobec znacznego wzrostu zachorowań na krztusiec.

W związku z powyższymi faktami, dotyczącymi profilaktyki chorób zakaźnych, Członkowie Komitetu zwracają się z prośbą do Pani Minister o umożliwienie współudziału w opracowaniu Programu Szczepień Ochronnych na kolejne lata. Komitet w poprzedniej kadencji inicjował zmiany w obowiązkowym Programie Szczepień Ochronnych Ministerstwa Zdrowia. Wnioskowana przez Komitet w 2021 r. prośba o finansowanie wszystkich szczepień u pacjentów po przeszczepieniu szpiku/ macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT), u pacjentów z wybranymi wrodzonymi błędami immunologicznymi oraz z chorobami hematologicznymi doczekała się pełnej refundacji, zarówno u dzieci jak i osób dorosłych (Program Szczepień Ochronnych na 2025). Dzięki rekomendacjom Komitetu od ubiegłego roku finansowane są szczepienia przeciwko pneumokokom u pacjentów z grup ryzyka do 19 roku życia.

W imieniu Komitetu Immunologii i Etiologii Zakażeń Człowieka PAN

Prof. dr hab. Aleksandra Klimczak
Przewodnicząca Komitetu

Prof. dr hab. Ewa Bernatowska
Przewodnicząca Sekcji Immunologii Klinicznej

Piśmiennictwo:

1. Przegl Epidemiol. 2024 May 20;77(4):496-503. doi: 10.32394/pe.77.44).
2. Science 366, 599-606 (2019)
3. Front Immunol. 2017 Jun 13;8:685. doi: 10.3389/fimmu.2017.00685. eCollection 2017)
4. <https://www.doz.pl/czytelnia/a18172>
5. Polio_w_warszawskich_sciekach._Jak_grozny_jest_zmutowany_wirus
<https://www.gov.pl/web/psse-rzeszow/program-szczepien-ochronnych-na-rok-2025>
6. <https://korounil.gov.pl/dane-epidemiologiczne/2024>
7. Standardy Medyczne - Pediatria 2024;T21: (351- 361
8. Journal of Crohn's and Colitis, Volume 4, Issue 5, November 2010, Pages 603–605,
<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.05.001>
9. Ann Rheum Dis 2020;79:39–52. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215882.
10. Microbiol Spectr. 2024 Jul 2;12(7):e0425923.
11. J Clin Immunol. (2020) Jan 40(1):138-146. doi: 10.1007/s10875-019-00709-1.
12. Front Pediatr . 2022 May 19;10:839111. doi: 10.3389/fped.2022.839111. eCollection 2022 .
13. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>
14. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7234a4.htm>
15. Universal infant immunisation against respiratory syncytial virus and European inequalities: the pandemics lesson has not been learnt. The Lancet Regional Health – Europe 2023;34: 100753 Published Online 11 October 2023 <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100753>
16. Vaccine. 2019 Sep 16;37(39):5825-5834. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.08.016.
17. Vaccine. 2023 Apr 6;41(15):2553-2561. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.02.071.
18. Diphtheria vaccines: WHO position paper – August 2017
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/258681/WER9231.pdf?sequence>