

Stanowisko ekspertów OPZG i PTGiP dotyczące szczepienia przeciw grypie kobiet w ciąży

Adam Antczak¹, Ernest Kuchar², Aneta Nitsch-Osuch³, Piotr Sieroszewski⁴, Mirosław Wielgoś⁵, Mariusz Zimmer⁶

¹ Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴ Katedra Ginekologii i Położnictwa Kliniki Medycyny Płodności i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁵ Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁶ Klinika Ginekologii i Położnictwa Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

1. Kobietom w ciąży zaleca się wykonanie szczepienia przeciw grypie.
2. Szczepienie przeciw grypie zaleca się każdej kobiecie w ciąży, u której nie występują czasowe lub trwałe bezwzględne przeciwwskazania do szczepienia.
3. Szczepienie przeciw grypie u kobiet w ciąży może być wykonane w każdym trymestrze ciąży, optymalnie w drugim lub w trzecim trymestrze.
4. Szczepienie przeciw grypie u kobiet w ciąży należy wykonywać z użyciem szczepionki czterowalentnej inaktywowanej (z rozszczepionym wirionem (typu *split*) lub podjednostkowej (typu *subunit*).
5. Szczepienie przeciw grypie, wykonywane z użyciem szczepionki inaktywowanej, jest bezpieczne, zarówno dla matki jak i dla dziecka.
6. Szczepienie przeciw grypie skutecznie zapobiega zachorowaniom i powikłaniom grypy, zarówno u matki, jak i u niemowlęcia.

Uzasadnienie

1. Etiologia i epidemiologia grypy

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną układu oddechowego wywoływaną przez wirusy z rodziny *Orthomyxoviridae*. Zakażenie szerzy się drogą kropelkową i kontaktową. Okres wylegania choroby wynosi 2-5 dni. Pacjent jest zakaźny już w okresie inkubacji oraz w czasie trwania objawów chorobowych[1]. Czas wydalania wirusa grypy jest różny i zależy od wieku pacjenta oraz stanu klinicznego: dzieci wydają wirusy grypy w większych ilościach i dłużej (do 10 dni), osoby w immunosupresji 14-21 dni, a osoby dorosłe – 7 dni (przyjmuje się, że zakaźność ustaje 24 godziny po naturalnym ustąpieniu gorączki). Typowe objawy grypy to: gorączka, silne osłabienie, bóle głowy, bóle mięśniowo-stawowe i kaszel. Możliwy jest przebieg bezobjawowy lub skąpo-objawowy choroby, osoby takie stanowią nadal źródło zakażenia i przyczyniają się do transmisji choroby w populacji[1].

WHO szacuje, że co sezon na grypę choruje 5-10% populacji dorosłych oraz 10-20% populacji dzieci, z powodu grypy i jej powikłań w skali globalnej umiera 600 000 pacjentów[2]. Epidemiologię grypy w Polsce przedstawia **rycina 1**[3].

2. Przebieg i powikłania grypy w populacji ogólnej

W większości przypadków zachorowanie na grypę ma przebieg samoograniczający się, jednak w przeciwieństwie np. do choroby przeziębieniowej (wywoływanej najczęściej przez rinowirusy, adenowirusy i koronawirusy) możliwe są powikłania (**rycina 2**)[1,4]. Grupy ryzyka ciężkiego i powikłanego przebiegu grypy to: kobiety w ciąży, dzieci do 2-5 roku życia, osoby w wieku powyżej 65 lat, osoby z chorobami przewlekłymi (np. układu oddechowego, krążenia, nerwowego, schorzeniami metabolicznymi)[1,4].

3. Przebieg i powikłania grypy u kobiet w ciąży

Zachorowania na grypę kobiet ciężarnych występują z taką samą częstością, jak w populacji ogólnej, jednak mają potencjalnie poważniejszy przebieg, z wyższym ryzykiem zgonu włącznie. Już w czasie pandemii „hiszpanki” w 1918 roku śmiertelność w grupie ciężarnych szacowano na 27-45%, a podczas pandemii grypy w roku 1957 i 1968 liczba zgonów wynosiła odpowiednio 70 000 i 30 000, blisko połowę zgonów zgłoszono u kobiet w ciąży[5]. Podczas pandemii grypy wywołanej wirusem typu A (H1N1)pdm09 w 2009 roku zaobserwowano, iż ryzyko hospitalizacji z powodu grypy u kobiet w ciąży było siedmiokrotnie-ośmiokrotnie wyższe w porównaniu do populacji ogólnej, w przypadku występowania schorzeń towarzyszących, ryzyko powikłań było wyższe w drugim i trzecim trymestrze ciąży oraz w okresie połogu (do dwóch tygodni po porodzie), a zgony kobiet w ciąży stanowiły 5% wszystkich zgonów związanych z pandemią grypy w USA[6-9]. Wyniki przeglądu systematycznego, do którego włączono 100 badań, wskazują iż odsetek kobiet w ciąży, które wymagały leczenia szpitalnego z powodu grypy wahał się od 5% do 87%, przy czym 0-22% z nich wymagało leczenia w oddziale intensywnej opieki medycznej[7].

Ciężkiemu i powikłanemu przebiegowi grypy u kobiet w ciąży sprzyjają zmiany w układzie immunologicznym zachodzące fizjologicznie w tym okresie życia kobiety, polegające na upośledzeniu odporności komórkowej, odgrywające zasadniczą rolę w zwalczaniu zakażeń o etiologii wirusowej[10]. Stwierdzone są także zmiany w odporności humoralnej: w 2009 roku, podczas pandemii grypy typu A (H1N1), zaobserwowano, że zakażone wirusem grypy H1N1 ciężarne miały niższe stężenia IgG2 w surowicy w porównaniu z zakażonymi kobietami niebędącymi w ciąży, wiązało się to z nieprawidłową produkcją cytokin i cięższym, powikłanym przebiegiem grypy[10]. Powikłanemu przebiegowi grypy w ciąży sprzyjają także zmiany czynności płuc (zmniejszona pojemność płuc i zmniejszona objętość oddechowa), a także zmiany hemodynamiczne w układzie krążenia (zwiększona pojemność minutowa serca i zwiększone zużycie tlenu)[10].

Do najczęściej opisywanych powikłań grypy u matki należą: zapalenie płuc oraz ostra niewydolność oddechowa, wymagająca stosowania wsparcia oddechowego, mechanicznej wentylacji, nawet ECMO [11-13]. Zachorowanie na grypę w ciąży zwiększało też ryzyko porodu przedwczesnego (z wszelkimi jego konsekwencjami), poronienia, obumarcia wewnątrzmacicznego płodu, urodzenia dziecka o niskiej masie urodzeniowej. Występująca u matki gorączka może powodować tachyarytmie u płodu[14]. W czasie pandemii grypy w 2009 roku zaobserwowano, iż w przypadku zachorowania na grypę w ciąży, zwiększało się ryzyko obumarcia płodu lub zgonu noworodka, a także porodu drogą cięcia cesarskiego[11-17]. Tragiczne skutki zachorowania na grypę kobiety w ciąży (włączając zgon matki oraz zgon noworodka)

opisano także w polskim piśmiennictwie. Pierwszy przypadek: zachorowanie u matki przebiegające jako zapalenie płuc z niewydolnością oddechową, poród przedwczesny drogą cięcia cesarskiego, zgon matki (obrzęk płuc), zgon dziecka urodzonego w zamartwicy. Drugi przypadek: zachorowanie u matki przebiegające jako zapalenie płuc z niewydolnością oddechową, wymagającą sztucznej wentylacji, poród przedwczesny drogą cięcia cesarskiego, zgon dziecka w trzeciej dobie po urodzeniu (martwicze zapalenie jelit), matka wypisana ze szpitala po długiej rehabilitacji[13].

Warto także podkreślić, że noworodki i niemowlęta stanowią grupę ryzyka ciężkiego i powikłanego przebiegu grypy. Zachorowania u noworodków są opisywane rzadko, ale doniesienia ostatnich lat sugerują nie tylko kropelkową i kontaktową, ale także wertykalną drogę transmisji zakażenia[18,19]. Oszacowano, że spośród dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy życia chorujących na gripę, 10% wymagało leczenia w oddziale intensywnej opieki medycznej (przy czym ryzyko było wyższe u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy życia w porównaniu do dzieci w wieku 6-12 miesięcy życia), a 4% wymagało wentylacji mechanicznej[20,21].

4. Ewolucja rekomendacji szczepień przeciw grypie u kobiet w ciąży

Rekomendacje dotyczące szczepień przeciw grypie u ciężarnych po raz pierwszy opublikowane zostały przez Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień (ang. *Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP*) w 1997 roku, w roku 2004 zalecenia te rozszerzono, rekomendując wykonywanie szczepień przeciw grypie nie tylko w drugim i trzecim trymestrze, ale także w pierwszym trymestrze ciąży[22]. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*) od 2005 roku zaleca szczepienie wszystkich kobiet będących w ciąży w danym sezonie epidemicznym[23]. Szczepienia przeciw grypie kobiet w ciąży zaleca też Amerykańskie Towarzystwo Ginekologiczno-Położnicze (ang. *American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG*)[24]. Szczepienie przeciw grypie u kobiet w ciąży oraz planujących ciążę jest też zalecane w polskim Programie Szczepień Ochronnych (PSO)[25]. Pomimo licznych rekomendacji, stan zaszczepienia przeciw grypie pozostaje na niskim poziomie wśród kobiet w ciąży, zwłaszcza w krajach o niskim i średnim dochodzie, ale także w wielu krajach rozwiniętych, ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa szczepionek, wyrażane zarówno przez pacjentki, jak i personel medyczny, a także bagatelizowanie choroby i niedoceniając korzyści związanych ze szczepieniem[26].

5. Rodzaje szczepionek przeciw grypie

W Polsce aktualnie są dostępne:

- inaktywowane szczepionki przeciw grypie (IIV – *inactivated influenza vaccine*): z rozszczepionym winionem (typu *split*, zawierające wszystkie elementy wirusa) oraz podjednostkowe (typu *subunit*, zawierające wybrane elementy glikoprotein powierzchniowych wirusa). Szczepionki inaktywowane są porównywalne w zakresie immunogenności i bezpieczeństwa stosowania, również u kobiet w ciąży. Szczepionki inaktywowane mogą być podawane domięśniowo lub podskórnie osobom bez przeciwwskazań medycznych, które ukończyły 6 miesięcy życia[27,28];

- atenuowana szczepionka przeciw grypie do podawania donosowego, przeciwwskazana do podawania w ciąży, zarejestrowana do podawania dzieciom w wieku 2-18 lat[29].

6. Bezpieczeństwo szczepień przeciw grypie kobiet w ciąży

Dotychczasowe obserwacje, jak też wyniki badań klinicznych oraz metaanaliz potwierdziły bezpieczeństwo szczepionek inaktywowanych przeciw grypie sezonowej zarówno u ciężarnych, jak i niemowląt. Dane o bezpieczeństwie dotyczą szczepionek IIV bez adiuwantów, z rozszczepionym wirionem lub podjednostkowych, które są dostępne w Polsce. Amerykański system raportowania zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniami (ang. *Vaccine Adverse Event Reporting System*, VAERS), w okresie od 1 lipca 2010 do 6 maja 2016 otrzymał 544 zgłoszeń niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) po IIV, co w stosunku do populacji ponad 2 milionów kobiet zaszczepionych w ciąży w USA, wskazuje na rzadkie występowanie NOP. Zwykle były to odczyny miejscowe w postaci bólu, obrzęku i zaczerwienienia w miejscu iniekcji lub samoograniczające się objawy ogólne, najczęściej w postaci gorączki[30]. Szczepienie przeciw grypie w czasie ciąży nie zwiększało ryzyka poronienia, porodu przedwczesnego, obumarcia płodu, urodzenia dziecka o niskiej masie ciała, urodzenia dziecka drogą cięcia cesarskiego, wystąpienia u dziecka wad wrodzonych, ani nie wpływało niekorzystnie na rozwój psychomotoryczny dzieci[30]. W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Nordin i wsp., obejmującym 75 900 szczepionych i 148 000 nieszczepionych kobiet ciężarnych, nie potwierdzono zwiększonego ryzyka występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) w 42-dniowej obserwacji po szczepieniu[31]. W retrospektywnym badaniu kohortowym Kharbanda i wsp. obejmującym 74 292 szczepionych ciężarnych oraz 144 597 nieszczepionych ciężarnych wykazano, że IIV nie zwiększa ryzyka wystąpienia wymiotów ciężarnych, nadciśnienia tętniczego, nadciśnienia ciążowego, cukrzycy ciężarnych, białkomoczu i zakażenia dróg moczowych[32]. W przeglądzie systematycznym wykazano, że inaktywowana szczepionka przeciw grypie nie zwiększa ryzyka obumarcia wewnątrzmacicznego płodu, samoistnego poronienia ani wystąpienia wad wrodzonych[33]. Z kolei przegląd systematyczny Bratton wskazuje, że szczepienie ciężarnych IIV zmniejsza prawdopodobieństwo martwego urodzenia (RR, 0.73; 95%CI, 0.55-0.96) i nie zwiększa prawdopodobieństwa poronienia (RR, 0.91; 95%CI, 0.68-1.22)[34]. Dane dotyczące szczepionek zawierających adiuwanty (MF 59 – pochodna skwalenu, AS03 – emulsja olej w wodzie tokoferolu i skwalenu) są niewystarczające, by rekomendować ich stosowanie u ciężarnych[35]. Podobnie, niewystarczająca liczba badań szczepionki zawierającej rekombinowane białko hemaglutyniny nie pozwala na jej rekomendowanie u kobiet ciężarnych.

7. Skuteczność szczepień przeciw grypie kobiet w ciąży

Immunogenność szczepionek przeciw grypie podawanych kobietom ciężarnym jest zbliżona do stwierdzonej u kobiet nie będących w ciąży, co dowiedziono już w latach 70-tych XX wieku[36]. Późniejsze badanie potwierdziło, że inaktywowana monowalentna szczepionka przeciw grypie pandemicznej H1N1/2009pdm była immunogenna u kobiet w ciąży, aczkolwiek wśród kobiet, które otrzymały wcześniej szczepionkę przeciw grypie sezonowej obserwowano niższy wskaźnik seroprotekcji[37]. Badania kliniczne wykazały rzeczywistą skuteczność IIV podawanych w ciąży, wskazując na korzyści zarówno dla matek, jak i niemowląt. W randomizowanym badaniu Zamana i wsp. przeprowadzonym w latach 2004–2005 w Bangladeszu, wykazano, że kobiety szczepione IIV w trzecim trymestrze ciąży o 63% rzadziej chorowały na grypę potwierdzoną laboratoryjnie, a ochronny poziom przeciwciał u niemowląt utrzymywał się do 6 miesięcy, z okresem półtrwania szacowanym na 42–50 dni. Ponadto u szczepionych matek stwierdzano wyższe stężenia przeciwciał klasy IgA w mleku kobiecym[38]. Randomizowane, kontrolowane placebo

badanie Thompsona i wsp. przeprowadzone podczas kolejnych dwóch sezonów grypowych, w latach 2010-2012 dowiodło, że szczepienie IIV ciężarnych zmniejszyło o około połowę ryzyko wystąpienia ostrych objawów oddechowych związanych z grypą potwierdzoną laboratoryjnie. Wykazano, że podanie szczepionki IIV ciężarnym zakażonym wirusem HIV zmniejszało o 50% częstość zachorowań matek i niemowląt na grypę potwierdzoną laboratoryjnie[39]. Wyniki potwierdził przegląd Cochrane z 2018 roku: IIV zawierająca szczep A(H1N1)pdm09 zmniejszała ryzyko wystąpienia grypy potwierdzonej laboratoryjnie u matek (RR 0.5, 95%CI 0.29-0.86) oraz ich dzieci (RR 0.51, 95% CI 0.3-0.88)[40]. Wykazano, że szczepienie IIV ciężarnych umiarkowanie zmniejsza ryzyko hospitalizacji w trakcie ciąży z powodu grypy – skuteczność oszacowano na 40% (95% CI: 12–59%)[41]. Należy podkreślić korzyści niemowląt w pierwszym półroczu życia wynikające ze szczepienia ciężarnych – dzieci te nie mogą być szczepione przeciw grypie, ponieważ IIV jest zarejestrowana do podawania od ukończenia pełnych sześciu miesięcy życia. Niedojrzałość układu odpornościowego niemowląt, w szczególności w pierwszych 6 miesiącach życia, powoduje zwiększoną zapadalność na grypę oraz kilkakrotnie częstsze hospitalizacje z jej powodu w porównaniu z niemowlętami w wieku 6–23 miesięcy[42]. Szczepienie ciężarnych może zatem chronić noworodki i niemowlęta, które są zbyt młode, by można je było zaszczepić IIV, a dla których grypa stanowi największe zagrożenie. Stopień i czas trwania ochrony dziecka zależą bezpośrednio od miana przeciwciał przeciw grypie u matki, na co wpływa odpowiednio długi czas pomiędzy szczepieniem a porodem. Czas utrzymywania się przekazanych przez matki przeciwciał u niemowląt zależy od ich wyjściowego stężenia we krwi pępowinowej, przy czym, jak wspomniano wcześniej, przeciwciała matczyne utrzymują się w krwioobiegu niemowlęcia do 6 miesięcy[43]. W badaniu Madhi i wsp. przeprowadzonym w Afryce Południowej, zapadalność na grypę wśród niezakażonych HIV szczepionych IIV matek i ich dzieci wyniosła odpowiednio 1,8% oraz 1,9%, a skuteczność IIV 50,4% (95% CI, 14,5-71,2%) oraz 48,8% (95% CI, 11,6-70,4%)[44]. W badaniu Tapia i wsp. wykazano, że całkowita skuteczność szczepienia matek IIV w zapobieganiu grypie u niemowląt wynosiła 67,9% (95% CI 35,1-85,3%) w pierwszych 4 miesiącach życia, 57,3% (95% CI 30,6-74,4%) w piątym miesiącu życia ORAZ 33,1% (95% CI 3,7-53,9%) W 6 MIESIĄCU ŻYCIA [45]. Z kolei w randomizowanym, kontrolowanym badaniu Omer i wsp. szczepienie ciężarnych IIV zmniejszało częstość występowania ciężkiego zapalenia płuc u niemowląt w Nepalu (IRR *incidence rate ratio* – względna częstość epizodów) 0,69, 95% CI 0,5-0,94) i Południowej Afryce (IRR 0,57, 95% CI 0,33-1) [46]. W kliniczno-kontrolnym badaniu Benowitz i wsp. szczepienie matek IIV wiązało się z 91,5% skutecznością (95% CI 61,7-98,1%) w zapobieganiu hospitalizacji z powodu grypy wśród niemowląt w pierwszych 6 miesiącach życia w analizie wieloczynnikowej[47]. Z kolei w dwóch badaniach z randomizacją kontrolowanych placebo przeprowadzonych w Nepalu, wykazano skuteczność szczepienia ciężarnych pod względem ochrony niemowląt w pierwszych 6 miesiącach życia przed grypą potwierdzoną laboratoryjnie wynoszącą średnio 30% (95% CI 5-48%); w pierwszym badaniu 16% (19-41%) oraz 60% (26-88%) w drugim badaniu. Szczepienie ciężarnych zmniejszyło odsetek noworodków z niską masą urodzeniową średnio o 15% (95% CI 3-25%), natomiast nie miało wpływu na odsetek noworodków zbyt małych w stosunku do wieku ciążowego[48].

Piśmiennictwo:

1. Kassianos G, Blank P, Falup-Pecurariu O, Kuchar E, Kyncl J, Ortiz de Lejarazu R, Nitsch-Osuch A, van Essen G: Influenza vaccination: key facts for general practitioners in europe – a synthesis by european experts

based on national guidelines and best practices in the united kingdom and the netherlands. *Drugs Context* 2016; 5: 212293.

2. World Health Organization (WHO). Influenza seasonal. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (data wejścia 11.04.2020).
3. Meldunki epidemiologiczne. www.pzh.gov.pl (data wejścia 1.07.2020).
4. Nitsch-Osuch A: Przydatność wykonywania szybkich testów diagnostycznych w kierunku grypy u dzieci w wieku 0-5 lat – ocena wiarygodności i implikacje kliniczne. Rozprawa habilitacyjna. Oficyna wydawnicza, Warszawski Uniwersytet Medyczny 2013.
5. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ: Pregnancy and infection. *N Engl J Med* 2014;370 (23): 2211–8.
6. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA et al.: Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the united states. *JAMA* 2010; 303(15):1517–25.
7. Meijer WJ, van Noortwijk AG, Bruinse HW et al.: Influenza virus infection in pregnancy: a review. *Acta obstet gynecol scand* 2015; 94(8): 797–819.
8. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et al.: Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148(11): 1094–102.
9. Mazagatos C, Delgado-Sanz C, Oliva J et al.: Spanish influenza surveillance. Exploring the risk of severe outcomes and the role of seasonal influenza vaccination in pregnant women hospitalized with confirmed influenza, Spain, 2010/11-2015/16. *Plos One* 2018; 13(8)e0200934.
10. Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP: Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2013; 2013: 752852.
11. Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB et al.: Severity of 2009 pandemic influenza a (h1n1) virus infection in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2010; 115(4): 717–26.
12. Haberg SE, Trogstad L, Gunnes N et al.: Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med* 2013; 368(4): 333–40.
13. Piechota Z, Botiuk K, Skręt A, et al.: Severe a/h1n1 influenza in four pregnant women in podkarpacie province of Poland. *Ginekol Pol* 2010; 81(3): 227-231.
14. Hamela-Olkowska A, Szymkiewicz-Dangel J: Tachyarytmie u płodów – aktualny stan wiedzy. *Ginekol Pol* 2010; 81: 844-850.
15. Stanwell-Smith R, Parker A, Chkraverty P: Possible association of influenza a with fetal loss; investigation of cluster of spontaneous abortions and stillbirths. *Commun Dis Rep* 1994; 4: 28-32.
16. Haberg SE, Trogstad L, Gunnes N et al.: risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med* 2013; 368(4): 333–40.
17. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ: 2009 pandemic influenza a (h1n1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(1): 10–8.
18. Valvi C, Kulkarni R, Knikar A et al.: 2009H1N1 infection in a 1-day-old neonate. *Ind J Med Sci*, 2010; 64 (12); 549-552.
19. Picone O, Bernabe-Dupont C, Vauloup-Fellous C et al.: A suspected case of in utero transmission of influenza a (H1N1) 2009. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2011; 40(5): 473-5.
20. Chaves SS, Perez A, Farley MM et al.: The burden of influenza hospitalizations in infants from 2003 to 2012, united states. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(9): 912–9.

21. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA et al.: The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006; 355(1): 31–40.
22. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). 2010. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) 2010. *MMWR*. 2010; 59 (rr-8): 46.
23. World Health Organization (WHO). Influenza vaccination of women during pregnancy. https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/influenza/pregnancy/en/
24. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice (ACOG). 2004: Influenza vaccination and treatment during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104 (5): 1125-1126.
25. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. W sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020. http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/dum_mz/2019/87/journal/5727 (data wejścia 24.4.2020).
26. Brydak LB, Nitsch-Osuch A: Vaccination against influenza in pregnant women. *Acta Biochim Pol* 2014; 61(3): 589-91.
27. Charakterystyka produktu leczniczego VaxigripTetra.
File:///c:/users/epidemiolog/downloads/charakterystyka-35346-20200514000000-619_oli-20200515001304.pdf (data wejścia 1.07.2020).
28. Charakterystyka produktu leczniczego Influvac Tetra
file:///c:/users/epidemiolog/downloads/charakterystyka-37540-20200514000000-617_oli-20200519000435%20(3).pdf (data wejścia 1.07.2020).
29. Charakterystyka produktu leczniczego Fluenz Tetra. https://www.astrazeneca.pl/content/dam/az-pl/spc/spc_fluenztetra_2019-08-23.pdf (data wejścia 1.07.2020).
30. Moro P, Baublatt J, Lewis P, Cragan J, Tepper N, Cano M. Surveillance of Adverse Events After Seasonal Influenza Vaccination in Pregnant Women and Their Infants in the Vaccine Adverse Event Reporting System, July 2010-May 2016. *Drug Saf*. 2017 Feb;40(2):145-152. doi: 10.1007/s40264-016-0482-1.
31. Nordin JD, Kharbanda EO, Benitez GV et al. Maternal safety of trivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2013; 121(3): 519–25.
32. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind H, et al. Inactivated influenza vaccine during pregnancy and risks for adverse obstetric events. *Obstet Gynecol*. 2013;122(3):659-667. doi:10.1097/AOG.0b013e3182a1118a.
33. Giles ML, Krishnaswamy S, Macartney K, Cheng A. The safety of inactivated influenza vaccines in pregnancy for birth outcomes: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(3):687-699. doi:10.1080/21645515.2018.1540807.
34. Bratton KN, Wardle MT, Orenstein WA, Omer SB. Maternal influenza immunization and birth outcomes of stillbirth and spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):e11-e19. doi:10.1093/cid/ciu915.
35. Trotta F, Da Cas R, Spila Alegiani S, et al. Evaluation of safety of A/H1N1 pandemic vaccination during pregnancy: cohort study. *BMJ*. 2014;348:g3361. 2014 May 29. doi:10.1136/bmj.g3361
36. Cantu J, Tita AT. Management of influenza in pregnancy. *Am J Perinatol*. 2013;30(2):99-103. doi:10.1055/s-0032-1331033.

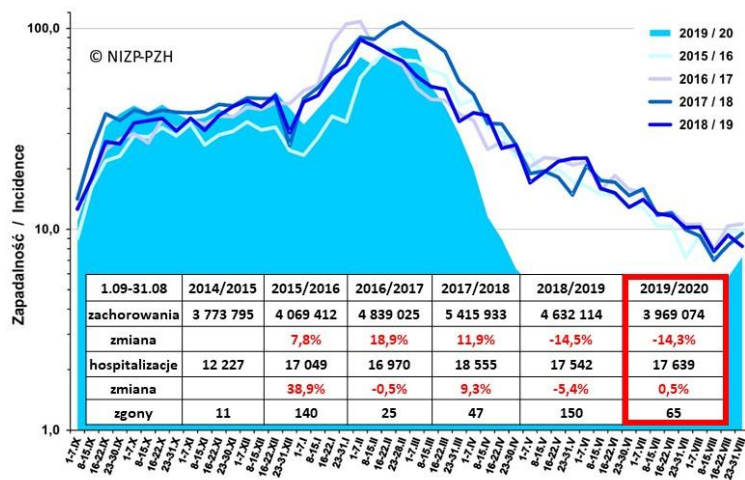
37. Ohfuji S, Fukushima W, Deguchi M. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine among pregnant women: lowered antibody response by prior seasonal vaccination. *J Infect Dis.* 2011; 203(9): 1301-8.
38. Zaman K, Roy E, Arifeen SE et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med.* 2008; 359 (15):1555-64.
39. Thompson MG, Li DK, Shifflett P et al. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccine for preventing influenza virus illness among pregnant women: a population-based case-control study during the 2010–2011 and 2011–2012 influenza seasons. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(4):449-57.
40. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):CD001269. 2018 Feb 1. doi:10.1002/14651858.CD001269.pub6.
41. Thompson MG, Kwong JC, Regan AK et al. Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Influenza-associated Hospitalizations During Pregnancy: A Multi-country Retrospective Test Negative Design Study, 2010–2016, *Clin Infect Dis*, 2019,68(9):1444–1453, <https://doi.org/10.1093/cid/ciy737>.
42. Fell DB, Johnson J, Mor Z, et al. Incidence of laboratory-confirmed influenza disease among infants under 6 months of age: a systematic review. *BMJ Open.* 2017;7(9):e016526. 2017 Sep 7. doi:10.1136/bmjopen-2017-016526.
43. Puck JM, Glezen WP, Frank AL, Six HR. Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody. *J Infect Dis* 1980; 142:844–849.
44. Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med.* 2014;371(10):918-931. doi:10.1056/NEJMoa1401480.
45. Tapia MD, Sow SO, Tamboura B, et al. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(9):1026-1035. doi:10.1016/S1473-3099(16)30054-8.
46. Omer SB, Clark DR, Aqil AR, et al. Maternal Influenza Immunization and Prevention of Severe Clinical Pneumonia in Young Infants: Analysis of Randomized Controlled Trials Conducted in Nepal, Mali and South Africa. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(5):436-440. doi:10.1097/INF.0000000000001914.
47. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis.* 2010;51(12):1355-1361. doi:10.1086/657309.
48. Steinhoff, M.C., Katz, J., Englund, J.A et al.. Year-round influenza immunisation during pregnancy in Nepal: a phase 4, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infectious Diseases.* 2017 doi:10.1016/s1473-3099(17)30252-9.

Rycina 1. Epidemiologia grypy w Polsce (źródło: www.pzh.gov.pl, meldunki epidemiologiczne[2]).



Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę

Średnia dzienna zapadalność (na 100 tys. ludności) wg tygodniowych meldunków w sezonie 2019/20 w porównaniu z sezonami 2015/16 – 2018/19 (www.pzh.gov.pl)



Meldunki epidemiologiczne NIZP-PZH. Dostępne na www.pzh.gov.pl

Rycina 2. Powikłania grypy.

POWIKŁANIA PULMONOLOGICZNE	<ul style="list-style-type: none"> Pierwotne zapalenie płuc, wtórne zapalenie płuc Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok obocznych nosa Zapalenie oskrzelików, ostry zespół niewydolności oddechowej
POWIKŁANIA KARDIOLOGICZNE	<ul style="list-style-type: none"> Zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie wsierdza, zapalenie osierdza Częstsze występowanie incydentów sercowo-naczyniowych (z zawałem mięśnia sercowego włącznie) oraz udaru mózgu po infekcji grypowej
POWIKŁANIA NEUROLOGICZNE	<ul style="list-style-type: none"> Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, zapalenie mózdzku Encefalopatia, zapalenie nerwu wzrokowego Zespół Guillaina-Barrego
POWIKŁANIA GINEKOLOGICZNO-POŁOŻNICZE	<ul style="list-style-type: none"> Wzrost ryzyka poronienia i porodu przedwczesnego Częstsze występowanie schizofrenii u dzieci w przypadku zakażenia wewnątrzmacicznego
ZAOSTRZENIE LUB POGORSZENIE CHOROÓB PRZEWLEKŁYCH	<ul style="list-style-type: none"> Zaostrzenie astmy oskrzelowej, zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), zaostrzenie niewydolności krążenia, Zaostrzenie objawów chorób przebiegających z otępieniem Zaostrzenie objawów choroby Parkinsona Pogorszenie kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą

INNE	<ul style="list-style-type: none">• Drgawki gorączkowe, zapalenie ucha środkowego, zespół Reya• Wtórne zakażenia meningokokowe, wtórne zakażenia pneumokokowe• Wtórne zakażenia gronkowcowe, wtórne zakażenia grzybicze• Inne wtórne zakażenia bakteryjne (również wywołane przez patogeny atypowe), zespół wstrząsu toksycznego, zapalenie mięśni, mioglobinuria, rabdomioliza, niewydolność nerek• Zapalenie rogówki, odrzut przeszczepu
-------------	--