

**Lek. Anna Jagielska**

**Ocena skuteczności immunologicznej oraz tolerancji  
tetrawalentnej szczepionki przeciw grypie  
u dorosłych z otyłością**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: Dr hab. n. med. Aneta Nitsch - Osuch

Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2019

## **I. Streszczenie w języku polskim**

### **Ocena skuteczności immunologicznej oraz tolerancji tetrawalentnej szczepionki przeciw grypie u dorosłych z otyłością**

**Wprowadzenie.** Grypa należy do chorób zakaźnych zwiększających ryzyko hospitalizacji i zgonu u pacjentów obciążonych przewlekłymi chorobami niezakaźnymi, w tym otyłości. W opublikowanych obserwacjach pandemii grypy z 2009 roku zwrócono uwagę na cięższy przebieg i powikłania grypy u osób otyłych. Wpływ nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej organizmu na immunogenność szczepionki przeciw grypie nie pozostaje w pełni wyjaśniony w świetle dostępnych badań.

**Przesłanki pracy.** Istnieje niewiele prac oceniających skuteczność immunologiczną tetrawalentnej szczepionki przeciw grypie, a w przypadku stale zwiększającej się populacji osób otyłych publikowane prace dotyczyły głównie szczepionki trójwalentnej. Przeprowadzony przegląd piśmiennictwa nie wykazał takich badań dla polskiej populacji pacjentów otyłych. W Polsce w sezonie 2017/2018 po raz pierwszy wprowadzono tetrawalentną, inaktywowaną szczepionkę przeciwko grypie typu „split”.

**Cele pracy.** 1. Ocena skuteczności immunologicznej tetrawalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciw grypie u dorosłych z otyłością. 2. Ocena zależności pomiędzy stopniem otyłości a immunogennością tetrawalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciw grypie u dorosłych z otyłością. 3. Ocena tolerancji tetrawalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciw grypie u dorosłych z otyłością.

**Nowatorski aspekt pracy.** Praca dostarcza jedne z pierwszych światowych danych na temat skuteczności immunologicznej oraz tolerancji tetrawalentnej szczepionki przeciw grypie u pacjentów otyłych (dotychczasowe doniesienia dotyczyły szczepionki trójwalentnej). W piśmiennictwie znaleziono niewiele badań opisujących ewentualne zależności skuteczności immunologicznej szczepienia przeciw grypie od stopnia otyłości u ludzi. Niniejsza praca dostarcza jedne z pierwszych wyników opisujących skuteczność i tolerancję tetrawalentnej szczepionki przeciw grypie w populacji polskiej (szczepionka ta była dostępna w Polsce pierwszy raz w sezonie 2017/2018).

**Material i metody.** Badaniem objęto 53 otyłych pacjentów z Poradni Chorób Metabolicznych Instytutu Żywności i Żywienia. Zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi serologicznej na szczepienie CPMP/BWP/214/96 spełniono kryterium minimalnej liczby 50 uczestników badania. Badanie zaopiniowała Komisja Bioetyczna WUM (KB/165/2017). Kryteria włączenia do badania: wiek 18-70 lat (osoby pełnoletnie, zdolne do wyrażenia świadomej zgody na uczestnictwo w badaniu); BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> lub BMI 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup> i obwód talii >80cm u

kobiet i >94cm u mężczyzn; brak przeciwwskazań klinicznych do szczepienia przeciwko grypie; wyrażenie przez chorego pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu. Kryteria wyłączenia z badania: brak zgody na udział w badaniu (na każdym etapie badania); wiek <18 lat i >70 lat; przeciwwskazania kliniczne do szczepienia przeciw grypie (zaostrenie choroby przewlekłej; ostra choroba infekcyjna; uczulenie na składnik szczepionki; poważna reakcja alergiczna lub zespół Guillain-Barrégo do 6 tygodni po poprzednim szczepieniu przeciw grypie; stosowanie immunosupresji). W I etapie badania u każdego z pacjentów: 1. wykonano badania: podmiotowe, przedmiotowe, antropometryczne, składu ciała, 2. pobrano próbki krwi celem oznaczenia wyjściowego stężenia antyhemaglutynin, 3. wykonano bezpłatne szczepienie przeciwko grypie tetrawalentną szczepionką Vaxigrip Tetra firmy Sanofi Pasteur w dawce 0,5ml zgodną z zaleceniami WHO na sezon 2017/2018 dla półkuli północnej. W II etapie badania (po 4-8 tygodni od podania szczepionki) u każdego z pacjentów: 1. przeprowadzono ankietę na temat przebiegu okresu poszczepiennego, 2. pobrano próbki krwi celem oznaczenia poszczepiennego stężenia antyhemaglutynin. Ocenę odpowiedzi serologicznej na szczepienie dokonano oznaczając poziom antyhemaglutynin testem odczynu zahamowania hemaglutynacji (OZHA) w Zakładzie Badania Wirusów Grypy - Krajowym Ośrodku ds. Grypy. Odpowiedź humoralną oceniano zgodnie z CPMP/BWP/214/96: średnia geometryczna mian przeciwciał (GMT) przed i po szczepieniu przeciwko grypie, średni wzrost poziomu przeciwciał (MFI) - stosunek GMT przeciwciał po szczepieniu do GMT przeciwciał przed szczepieniem: >2,5 dla osób w wieku 18-60 lat i >2,0 dla osób w wieku ≥60 lat, współczynnik ochronny (PR) - odsetek osób o poziomie przeciwciał >1:40 zależnie od wieku: zalecany ≥70% dla osób w wieku 18-60 lat i ≥60% dla osób w wieku ≥60 lat, współczynnik odpowiedzi (RR) - odsetek osób wykazujących co najmniej 4-krotny wzrost GMT po szczepieniu, zalecany ≥40% dla osób w wieku 18-60 lat i co najmniej 2-krotny wzrost GMT po szczepieniu, zalecany ≥30% dla osób w wieku ≥60 lat. Zgodnie z wytycznymi CPMP/BWP/214/96 skuteczne szczepienie wymaga osiągnięcia zalecanego poziomu dla przynajmniej 1 z 3 wspomnianych wskaźników. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu statystycznego IBM SPSS Statistics wersja 25. Do charakterystyki danych jakościowych użyto liczby oraz odsetka występowania danej kategorii; zmienne ilościowe opisano za pomocą statystyk opisowych: średnia, mediana, odchylenie standardowe oraz minimum i maksimum. Wszystkie zmienne o charakterze ilościowym sprawdzono przed rozpoczęciem analiz pod względem posiadanego rozkładu danych za pomocą miar rozkładu: skośności i kurtozy. Za wyniki istotne statystycznie uznano takie, dla których prawdopodobieństwo popełnienia błędu I rodzaju wyniosło maksymalnie 5% ( $p < 0.05$ ). Do opracowania wyników zastosowano analizy: test U Manna-Whitney'a, korelacja

rho Spearmana, analiza chi-kwadrat w tabelach krzyżowych, analiza skupień metodą k-średnich, test Wilcoxon.

**Wyniki. 1.** Szczepienie przeciw grypie wywołało odpowiedź immunologiczną w badanej grupie na poziomie przekraczającym wymagane w wytycznych CPMP/BWP/214/96 wartości parametrów, wskazując na wysoką immunogenność tetrawalentnej, inaktywowanej szczepionki u dorosłych z otyłością. Zmiany poziomu antyhemaglutynin były istotne statystycznie (**tabela S1**).

**Tabela S1.** Parametry odpowiedzi immunologicznej dorosłych z otyłością na podanie tetrawalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciw grypie w sezonie 2017/2018 według wytycznych CPMP/BWP/214/96 (N=53, \* p<0,05).

Przeciwciała	GMT		MFI	PR (%)		RR (%)
	przed szczepieniem	po szczepieniu		przed szczepieniem	po szczepieniu	
anty-H1	1,98	59,44*	42,2	11,3	77,4*	84,9
anty-H3	1,55	73,38*	47,3	3,8	83,0*	86,8
anty-HB Victoria	11,87	166,53*	14,02	30,2	96,2*	88,7
anty-HB Yamagata	34,82	129,25*	3,71	83,0	96,2*	66,0

2. Immunogenność tetrawalentnej szczepionki przeciw grypie nie zależała od stopnia otyłości ocenianego BMI z uwzględnieniem współistniejących przewlekłych chorób niezakaźnych, jak też od wieku i płci. 3. Antyhemaglutynina HB Yamagata charakteryzowała się najniższym MFI, ale osiągnięto zalecany w wytycznych CPMP/BWP/214/96 poziom. 4. Uśredniony RR u osób w wieku <60 roku życia był istotnie wyższy u dorosłych z I<sup>o</sup> niż z II<sup>o</sup> otyłości, w obu przypadkach osiągnięto zalecany w wytycznych CPMP/BWP/214/96 poziom. 5. Tetrawalentna, inaktywowana szczepionka przeciw grypie była bardzo dobrze tolerowana ( 4 osoby zgłosiły łagodny odczyn miejscowy, 1 osoba zaobserwowała łagodne grypopodobne objawy ogólne). Wszystkie niepożądane odczyny poszczepienne miały charakter samoograniczający się.

**Wnioski. 1.** Tetrawalentna, inaktywowana szczepionka przeciw grypie jest skuteczna immunologicznie u dorosłych z otyłością. **2.** Immunogenność tetrawalentnej, inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie nie zależy od stopnia otyłości u dorosłych z otyłością. **3.** Tetrawalentna, inaktywowana szczepionka przeciw grypie jest dobrze tolerowana u dorosłych z otyłością.

Aneta Jagielska

KIEROWNIK  
Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego

  
dr hab. n. med. Aneta Nitsch-Osuch