

## Zmiany w zakresie szczepień ochronnych u dzieci

### Changes in the range of prophylactic immunization in children

Klinika Pediatrii i Zaburzeń Rozwoju Dzieci i Młodzieży Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Janina D. Piotrowska-Jastrzębska

Correspondence to: Klinika Pediatrii i Zaburzeń Rozwoju Dzieci i Młodzieży Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku,

ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok, tel.: 085 742 30 03, faks: 085 745 06 44

Source of financing: Department own sources

#### Streszczenie

Szczepienia ochronne należą do podstawowych i najważniejszych działań profilaktycznych. W pracy przedstawiono najnowsze zmiany w zaleceniach dotyczących szczepień ochronnych w grupie noworodków zdrowych oraz z grup wysokiego ryzyka, tj. wcześniaków, oraz w populacji niemowląt. W ostatnich latach nastąpiły w Polsce istotne zmiany dotyczące uodpornienia populacji wieku rozwojowego przeciwko gruźlicy. Według najnowszych wytycznych szczepienie BCG należy wykonać jednorazowo, jak najszybciej po urodzeniu dziecka, jednak niekoniecznie w 1. dobie życia, ale w dowolnym dniu pobytu w oddziale noworodkowym. Zniesiono też obowiązek oceny wielkości blizny poszczepiennej u 12-miesięcznych niemowląt. Obowiązuje natomiast kontrola dokumentacji medycznej w 1. roku życia dziecka w celu sprawdzenia, czy wykonane zostało szczepienie BCG. U wcześniaków, należących do grupy wysokiego ryzyka ciężkich zakażeń, głównie bakteryjnych, nie należy opóźniać realizacji obowiązkowych szczepień ochronnych; przy dobrym stanie klinicznym powinny być wykonywane zgodnie z wiekiem kalendarzowym. Dzieciom tym trzeba także rozszerzać program czynnego uodpornienia o aktualnie dostępne w Polsce szczepionki zalecane. O stałym zagrożeniu chorobami zakaźnymi na świecie informują raporty WHO. W ostatnim raporcie, opublikowanym w 2008 roku, przedstawiono grupy najgroźniejszych chorób, wymagających priorytetowych działań prewencyjnych, do których zaliczono m.in. zakażenia pneumokokowe i meningokokowe, grypę i ospę wietrzną. Od października 2008 roku w Polsce wprowadzono obowiązkowe, refundowane szczepienia dla dzieci z grup wysokiego ryzyka przeciwko pneumokokom do 5. r.ż. i ospie wietrznej do 12. r.ż. Należy mieć nadzieję, że dzięki postępowi wakcynologii i wdrażaniu nowych szczepionek możliwa będzie coraz skuteczniejsza ochrona populacji wieku rozwojowego przed licznymi chorobami.

**Słowa kluczowe:** szczepienia ochronne, noworodki, wcześniaki, niemowlęta, dzieci z grup wysokiego ryzyka

#### Summary

Vaccinations belong to the basic and most important prophylactic activities. The paper presents the latest changes in vaccination recommendations for healthy neonates and high risk groups (premature infants) as well as infant population. Considerable changes in tuberculosis immunization for developmental age population have been noted recently in Poland. According to the latest recommendations BCG vaccination should be applied once, as soon as possible after a child's birth, yet not necessarily during the first 24 hours of life, but on a chosen day of stay in a neonate clinic. The obligation of scarification after vaccination evaluation has been abolished, too. However, the duty of medical documentation control in the first year of life in order to check if BCG vaccination has been performed is obligatory. In premature neonates with the risk of serious bacterial infections, compulsory vaccinations should not be delayed, and in children without clinical problems, they should be performed in accordance with chronological age. The children from this group should also be covered by the extended program of active immunization available today in Poland. The constant threat of infectious diseases is noted in WHO reports. The latest report published in 2008 presents the groups of the most dangerous diseases which require priority preventive activities. The group includes pneumococcal and meningococcal infections, influenza and varicella. Compulsory refunded vaccinations against pneumococci for children up to the age of 5 and against varicella for children up to the age of 12 were introduced in October 2008 in Poland. One should hope that thanks to the progress in vaccinology and new vaccines implementation it will be possible to effectively protect the developmental age population against numerous diseases.

**Key words:** prophylactic vaccination, neonates, premature infants, infants, children from high risk groups

## SZCZEPIENIA NOWORODKÓW

**W** 2006 roku nastąpiły w Polsce istotne zmiany dotyczące uodpornienia populacji wieku rozwojowego **przeciwko gruźlicy**. Od tego czasu szczepienie przeciwko tej chorobie przeprowadza się tylko jednorazowo u noworodków w stabilnym stanie klinicznym, z masą ciała powyżej 2000 g. W Polsce od wielu lat stosowana jest szczepionka BCG (Bacille Calmette-Guérin), zawierająca żywy, atenuowany szczep prątka bydłęcego *Mycobacterium bovis*<sup>(1)</sup>. Szczepionka ta w znacznym stopniu (86%) zapobiega ciężkim, rozsianym postaciom gruźlicy, częściowo chroni także przed rozwojem zakażenia pierwotnego, nie zapobiega natomiast reaktywacji zakażenia latentnego. Wyniki badań przeprowadzonych przez Harta i Sutherlanda w dużej grupie angielskich dzieci wykazały, że jednorazowe podanie szczepionki BCG długotrwale, bo przez 20 lat, zabezpieczało 76% osób szczepionych przed zachorowaniem na gruźlicę, a w 100% chroniło przed gruźliczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych<sup>(2)</sup>. Zgodnie z obowiązującymi w Polsce zaleceniami szczepienie BCG należy wykonać jak najszybciej po urodzeniu dziecka, jednak niekoniecznie w 1. dobie życia, ale w dowolnym dniu pobytu w oddziale noworodkowym. Wprowadzona w 2006 roku pewna dowolność czasu przeprowadzania szczepień BCG ułatwiła ich organizację w oddziałach noworodkowych, pozwalając na ich wykonywanie u większej liczby noworodków np. w dniu wypisu. Nadal obowiązuje zasada, że noworodki urodzone przez matki zakażone HIV wymagają przed szczepieniem BCG konsultacji specjalistycznej w celu oceny ich profilu immunologicznego<sup>(3)</sup>.

Pojawiają się głosy postulujące zmiany w aktualnym Programie Szczepień Ochronnych, m.in. przesunięcie szczepień BCG na późniejszy okres życia dziecka (1.-6. m.ż.). Takie postępowanie, w opinii niektórych osób, może wpłynąć na zmniejszenie liczby ciężkich powikłań poszczepiennych typu BCG-itis u dzieci z niezdiagnozowanymi złożonymi niedoborami odporności, które w 70% kończą się zgonem chorego dziecka. Obserwacje polskich immunologów wskazują, że szczepienie BCG wykonane nawet w 6. miesiącu życia nie zmniejszy ryzyka ciężkich powikłań poszczepiennych, gdyż pierwotne niedobory odporności mają często wielomiesięczny, skąpoobjawowy przebieg i są najczęściej rozpoznawane w 7., a nawet późniejszych miesiącach życia niemowlęcia. W praktyce nadal najważniejszym postępowaniem zapobiegającym ciężkim powikłaniom poszczepiennym jest dobrze zebrany wywiad rodzinny w kierunku występowania pierwotnych niedoborów odporności, natomiast w przypadku jakichkolwiek wątpliwości należy szczepienie BCG u noworodka odroczyć i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne<sup>(3,4)</sup>.

Kolejną zmianą wprowadzoną w 2006 roku do Programu Szczepień Ochronnych było zniesienie obowiązku

oceny wielkości blizny poszczepiennej u 12-miesięcznych niemowląt. Było to podyktowane stanem aktualnej wiedzy, a mianowicie że wielkość blizny po szczepieniu BCG nie świadczy o posiadanej odporności przeciwgruźliczej, ale jest uzależniona od techniki szczepienia. Obowiązkiem lekarza opiekującego się dzieckiem jest przeprowadzenie do 1. roku życia kontroli dokumentacji medycznej w celu stwierdzenia, czy zostało zaszczepione BCG. W przypadku braku takiego szczepienia, wynikającego z powodów medycznych lub innych (np. powrót z zagranicy), należy je jak najszybciej uzupełnić. Obecnie nie zaleca się przed szczepieniem wykonywania próby tuberkulinowej, a w ustalaniu wskazań/przeciwwskazań do szczepień lekarz powinien kierować się wynikiem wywiadu epidemiologicznego. Szczepionka BCG ma ograniczenia wiekowe. Zgodnie z zaleceniami WHO szczepienia przeciwko gruźlicy przeprowadza się u dzieci do 15. roku życia, ponieważ powyżej tego wieku jej skuteczność jest bardzo ograniczona lub jest nieskuteczna. Wyjątek stanowią osoby o wysokim stopniu narażenia na zakażenie prątkiem gruźlicy, które nie były szczepione wcześniej, tj. pracownicy ochrony zdrowia, laboratoriów medycznych, podróżujący w rejony ognisk endemicznych gruźlicy i inne.

Również w 2006 roku w Polsce zniesiony został obowiązek wykonywania powszechnych prób tuberkulinowych (Rt 23) jako skryningu do wykrywania gruźlicy w populacji wieku rozwojowego. Obecnie test tuberkulinowy Rt 23 przeprowadza się jako postępowanie diagnostyczne u osób z kontaktu lub podejrzewanych o kontakt z gruźlicą, u dzieci z radiologicznym lub klinicznym podejrzeniem gruźlicy i u dzieci imigrantów z regionów endemicznych gruźlicy<sup>(5)</sup>.

Obecnie trwają intensywne prace nad uzyskaniem nowej immunogennej, a jednocześnie bardziej bezpiecznej szczepionki przeciwgruźliczej, należącej do grupy szczepionek podjednostkowych, przypominających DNA prątka gruźlicy. Tego typu badania wpisują się w nowy, bardzo interesujący kierunek rozwoju współczesnej wakcynologii, ponieważ spełniają wysokie wymagania bezpieczeństwa, wywołując przy tym najbardziej skuteczną cytotoksyczną reakcję immunologiczną.

## SZCZEPIENIA NOWORODKÓW URODZONYCH PRZEDWCZEŚNIE

Wcześniaki należą do grupy wysokiego ryzyka ciężkich zakażeń, głównie bakteryjnych, u których przeciwniektynna immunoprofilaktyka pierwotna jest szczególnie zalecana. Badania Shinefielda i wsp. wykazały, że u noworodków z małą masą urodzeniową występuje około 3-krotnie wyższe ryzyko inwazyjnych zakażeń pneumokokowych, które utrzymuje się od 8 do 33 miesięcy życia<sup>(6)</sup>. U wcześniaków nie powinno się opóźniać realizacji obowiązkowych szczepień ochronnych, w miarę możliwości powinny być one wykonywane zgodnie z wiekiem

kalendaryzowym<sup>(7-9)</sup>. Dzieciom urodzonym przedwcześnie należy także rozszerzać program czynnego uodpornienia, wzbogacając go o aktualnie dostępne w Polsce szczepionki zalecane<sup>(1,7,10)</sup>. Proponując dodatkowe szczepienia, lekarz powinien rzetelnie poinformować rodziców o ryzyku powikłań związanych z zakażeniami, jak również o potencjalnych niepożądanych odczynach poszczepiennych, pozostawiając zawsze rodzicom ostateczną decyzję o przeprowadzeniu szczepienia u dziecka.

Znane są opinie podkreślające potrzebę wczesnego uodpornienia wcześniaków, które w 6.-8. tygodniu życia przebywają w oddziałach noworodkowych. Szczepienia obowiązkowe i zalecane przeprowadzone podczas hospitalizacji mogą chronić wcześniaka przed ciężkimi zakażeniami pałeczką krztuśca, pałeczką hemofilii i innymi patogenami, umożliwiając jednocześnie lepszy monitoring ewentualnych niepożądanych odczynów poszczepiennych (tj. bezdechy czy bradykardia)<sup>(10,11)</sup>.

Noworodkom urodzonym przedwcześnie zalecane są szczepionki wieloskładnikowe (skojarzone), które ze względu na acelularny komponent krztuśca są nie tylko bardziej bezpieczne, ale także pozwalają zmniejszyć ilość iniekcji, co jest bardzo ważne w tej grupie dzieci ze względu na małą masę mięśniową. Szczepienia u wcześniaków powinny być wykonywane według tych samych schematów co u noworodków urodzonych o czasie. Wyjątek stanowi szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, które w przypadku wcześniaków z masą ciała poniżej 2000 g, urodzonych przez matki z dodatnim antygenem Hbs jest zawsze wykonywane w pierwszych 12 godzinach życia wraz z uodpornieniem biernym immunoglobuliną (IgHBV/Hepatect)<sup>(7-10)</sup>. Jednak pierwsza dawka szczepionki nie jest wliczana do podstawowego cyklu szczepienia, które następnie przeprowadza się według 3-dawkowego schematu (1.-2.-7. miesiąc wieku chronologicznego). Dzieciom urodzonym przedwcześnie przez matki z ujemnym antygenem Hbs należy podać pierwszą dawkę szczepionki przeciwko WZW B zaraz po ukończeniu 1. miesiąca życia, niezależnie od masy ciała i wieku płodowego oraz kontynuować 3-dawkowy schemat szczepień<sup>(10,12)</sup>. Wcześniaki powinny otrzymywać wszystkie szczepionki zgodnie z zaleceniami producenta, w pełnych dawkach, nie należy ich frakcjonować czy redukować. W kwalifikacji wcześniaków do szczepień ich masa urodzeniowa ciała, z wyjątkiem BCG, i długość nie odgrywają decydującej roli, natomiast podstawowym parametrem w ustalaniu wskazań do podania szczepionki jest zawsze stabilny stan kliniczny dziecka<sup>(1,7,10)</sup>.

Raporty zebrane w 2007 roku przez Institute of Medicine of the National Academy of Sciences potwierdziły bezpieczeństwo szczepień u wcześniaków. Nie wykazały natomiast związków przyczynowo-skutkowych między szczepieniami wcześniaków a ciężkimi niepożądanymi odczynami poszczepiennymi, tj. *sclerosis multiplex*, autyzmem, całościowymi zaburzeniami rozwoju, nowotworami, zaburzeniami immunologicznymi i innymi.

## SZCZEPIENIA NIEMOWLĄT

O stałym zagrożeniu chorobami zakaźnymi na świecie i w Europie informują systematycznie ukazujące się raporty Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Opublikowany w styczniu 2008 roku raport WHO wspólnie z grupą ekspertów Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) szereguje choroby zakaźne według 10 wybranych czynników epidemiologiczno-klinicznych. Autorzy tej publikacji wskazują jednocześnie na te choroby, w których powinny być podjęte priorytetowe działania zapobiegawcze. W przedstawionej w raporcie kwalifikacji oparto się m.in. na takich kryteriach, jak: zapadalność, śmiertelność, potencjał epidemiologiczny, ciężkość przebiegu choroby i jej odległe następstwa, skutki ekonomiczne i inne. Wśród wyodrębnionych przez autorów tego raportu trzech grup chorób na pierwszym miejscu znalazły się **zakażenia pneumokokowe i malaria**, które uznane zostały aktualnie za najgroźniejsze i wymagają priorytetowych działań prewencyjnych.

Do drugiej grupy zaliczono zakażenia **meningokokowe serotypami A, C, W135, Y, rotawirusowe, grypę sezonową, HPV** i inne rzadko występujące w Polsce. W grupie trzeciej znalazły się **wirusowe zapalenie wątroby typu A i E, świnka, różyczka, ospa wietrzna i zakażenia meningokokowe typu B**<sup>(13)</sup>.

**Inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP)** stanowi duże zagrożenie dla zdrowia i życia, szczególnie u osób ze skrajnych grup wiekowych. W ciągu każdego roku z jej powodu umiera na świecie ponad 1 milion dzieci do 5. roku życia. Obecnie w 27 krajach świata stosowane są powszechne szczepienia niemowląt przeciwko zakażeniom pneumokokowym<sup>(14)</sup>. W Polsce od 2006 roku jest dostępna skoniugowana 7-walentna szczepionka PCV7 zalecana u dzieci od 2. miesiąca do 5. roku życia. W październiku 2008 roku zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z 24.06.2008 r. rozpoczął się pierwszy etap wdrażania jej do Polskiego Programu Szczepień z przeznaczeniem dla dzieci z grup wysokiego ryzyka zakażenia pneumokokowego<sup>(15)</sup>. Należy mieć nadzieję, że powszechne zapobieganie tej chorobie szybko obejmie całą polską populację wieku rozwojowego.

Szczepionka PCV7 posiada wysoką immunogenność i skuteczność kliniczną, szczególnie w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, oraz duży profil bezpieczeństwa. Jest pierwszą szczepionką posiadającą także działanie populacyjne, polegające na ochronie również osób nieszczepionych, przez wytwarzanie tzw. odporności środowiskowej (*herd immunity*). Ponadto redukuje nosicielstwo serotypów zawartych w szczepionce oraz zmniejsza lekooporność pneumokoków na penicylinę i inne antybiotyki. Należy jednak podkreślić, że powyższe dodatkowe populacyjne efekty działania szczepionki występują wówczas, kiedy szczepienia są powszechnie stosowane u niemowląt.

Doniesienia naukowe z ostatnich lat wskazują na znamienny wzrost zakażeń pneumokokowych wywołanych przez serotypy niewchodzące w skład szczepionki 7-walentnej (PCV7), tj. 1, 3, 5, 7F, 15, 33F, 35<sup>(16,17)</sup>. Obecnie często identyfikowanym czynnikiem etiologicznym choroby pneumokokowej jest także serotyp 19A, który ze względu na oporność, jaką wykazuje na wiele antybiotyków, może stwarzać duże zagrożenie<sup>(17,18)</sup>.

W odpowiedzi na nową sytuację epidemiologiczną dotyczącą zakażeń pneumokokowych trwają intensywne badania kliniczne nad nowymi szczepionkami. W koncepcji ich tworzenia przyjęto dwa kierunki, zmierzające do rozszerzenia ich składu o dominujące aktualnie serotypy pneumokoka oraz do wprowadzenia do nich nowych białek nośnikowych. Obecnie w trakcie rejestracji są dwie nowe szczepionki skoniugowane przeciwko pneumokokom. Jedną z nich jest szczepionka 10-walentna (PCV-10) firmy GSK, w której do serotypów zawartych w PCV-7 dodano 3 dodatkowe – 1, 5, 7F. Szczepionka ta ma bogaty skład białek nośnikowych, gdyż posiada białko D szczepów otoczkowych i bezotoczkowych *H. influenzae* oraz dwa toksoidy: tężcowy i błonicy<sup>(19)</sup>. W opinii badaczy wzbogacenie szczepionki o innowacyjny nośnik białkowy, którym jest białko D, ma na celu rozszerzenie jej potencjału immunologicznego. Szczepionka 10-PCV poza zapobieganiem IChP ma także chronić szczepione dzieci przed zapaleniem ucha środkowego, zatok obocznych nosa i innymi schorzeniami wywołanymi florą mieszaną – pneumokokami i pałeczką hemofilią bezotoczkową.

Równoległe trwają badania kliniczne i proces rejestracyjny 13-walentnej szczepionki skoniugowanej (13-PCV) firmy Wyeth<sup>(20)</sup>, która została wzbogacona o pięć dodatkowych serotypów pneumokoków: 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A. Białkiem nośnikowym w tej szczepionce, podobnie jak w 7-walentnej PCV7, jest toksoid błonicy. Szczepionka ta według informacji producenta uzyskała przez FDA (Food and Drug Administration) status *fast track destination*, co wskazuje, że objęta została przyspieszonym procesem rejestracyjnym.

Aktualne wytyczne ACIP 2006<sup>(21)</sup> zalecają dzieciom powyżej 2. roku, należącym do grupy wysokiego ryzyka, po szczepieniu PCV-7 wzmocnienie odporności przez podanie dwóch dawek szczepionki polisacharydowej (PPV-23) po 8 tygodniach i 3-5 latach. W świetle nowych wyników badań przedstawionych przez Balmera i wsp.<sup>(21)</sup>, które wykazały niską immunogenność szczepionki PPV-23 u badanych 2-16-letnich dzieci, będą one z pewnością przedmiotem wnikliwej analizy i być może podstawą zmiany aktualnych wytycznych ACIP.

## INWAZYJNA CHOROBA MENINGOKOKOWA (ICHM)

*Neisseria meningitidis* (meningokok) to Gram-ujemna bakteria otoczkowa, która w ostatnich latach jest

przyczyną wzrostu zachorowań w Europie. W Polsce w 2007 roku zapadalność na IChM wynosiła ok. 0,88/100 tys. i prawie dwukrotnie wzrosła w porównaniu z latami 2004 i 2005 (0,59/100 tys.)<sup>(22)</sup>. Gwałtowny przebieg IChM, często piorunujący, powoduje, że jest ona bardzo groźna, szczególnie u małych dzieci i młodzieży. Występujące coraz częściej w naszym kraju zakażenia meningokokami z grupy serologicznej C, a szczególnie hiperwirulentnym kompleksem klonalnym ST-11/ET 37, stwarzają niebezpieczną sytuację epidemiologiczną. W latach 2006 i 2007 w kilku ogniskach epidemicznych w Polsce na posocznice meningokokową zachorowało kilkadziesiąt osób, z czego kilkoro zmarło<sup>(23)</sup>. Do najgroźniejszych rokowniczo postaci choroby należy ciężka posocznica z towarzyszącym wstrząsem septycznym, zaburzeniami krzepnięcia i ropnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, w której śmiertelność może wynosić nawet 80%. Jeżeli chory przeżyje, zwykle pozostają ciężkie, trwałe powikłania neurologiczne i hematologiczne kończące się kalectwem. Na przebieg choroby i jej rokowanie ma wpływ wiele czynników, wśród których zasadnicze znaczenie ma prawidłowe postępowanie lekarskie w pierwszej fazie choroby. Wczesne podejrzenie IChM, natychmiastowy transport chorego do szpitala dysponującego oddziałem intensywnej terapii (ustawowy obowiązek hospitalizacji) i rozpoczęcie leczenia przyczynowego właściwym antybiotykiem już w czasie transportu są podstawowymi elementami działania lekarskiego decydującymi o życiu pacjenta.

Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 8 lutego 2008 roku w przypadku rozpoznania choroby meningokokowej w ognisku epidemicznym realizowane są odpowiednie procedury interwencyjne, finansowane przez lokalny samorząd. U osób z grup wysokiego ryzyka, kontaktujących się z chorym na IChM w okresie 7 dni przed zachorowaniem, stosowana jest chemioprophylaktyka, która powinna być wdrożona jak najwcześniej (najlepiej w ciągu 24 godzin do 2 tygodni). Chemioprophylaktykę przeprowadza się jednym z trzech antybiotyków: ryfampicyną, ceftriaxonem lub cyprofloksacyną, w zależności od aktualnej dostępności leków, w ściśle ustalonych dawkach dla dzieci i osób dorosłych. Niezależnie od zastosowanej chemioprophylaktyki osobom z grup wysokiego ryzyka mniej więcej po 2 tygodniach podaje się skoniugowaną szczepionkę przeciwko meningokokom<sup>(24)</sup>.

Obecnie w Polsce ze względu na niską wartość wskaźnika zapadalności na IChM, nie jest prowadzona powszechna immunoprophylaktyka pierwotna. Szczepienia przeciwko meningokokom są nadal zalecane, rekomendowane osobom z grup wysokiego ryzyka. Przynależność do nich jest uzależniona od wieku (dzieci i młodzież), stanu zdrowia (przewlekłe choroby, szczególnie zaburzenia odporności), wykonywanego zawodu i specyfiki pracy (pracownicy ochrony zdrowia, laboratoriów,

żołnierze, studenci, uczniowie w internatach), podróżowania na tereny zagrożone i innych.

Małym dzieciom rekomendowane są monowalentne szczepionki skoniugowane przeciwko serotypowi C meningokoka. Aktualnie w Polsce dostępne są dwie takie szczepionki: NeisVac C (Baxter) i Meningitec (Wyeth), które od lipca 2008 roku, zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w krajach Unii Europejskiej, podawane są niemowlętom według schematu 3-dawkowego. Dwie dawki szczepionki w odstępnie 2 miesiące należy podać w 1. roku życia, a trzecią dawkę przypominającą po 12. miesiącu życia (2.-3. r.ż.). U dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży zaleca się podawanie tylko jednej dawki szczepionki. W krajach europejskich, w których wprowadzono powszechne szczepienia przeciwko meningokokom, nie ma jednolitego schematu szczepień, szczepionka podawana jest albo według systemu angielskiego – w 1. roku życia, albo holenderskiego – w 2. roku życia<sup>(23,25)</sup>.

Pomimo że serotyp B meningokoka był do niedawna dominującym w Europie, dotychczas nie udało się opracować skutecznej szczepionki przeciwko tej grupie serologicznej. Wśród wielu przyczyn tych niepowodzeń wymienia się: słabą i krótkotrwałą immunogenność polisacharydu B, jego niestabilność w niskim pH, degradację przez neuraminidazę oraz antygenowe podobieństwo kwasu polisialowego otoczki meningokoka z cząsteczkami adhezyjnymi ludzkich neurocytów. Do tej pory wyprodukowano jedynie tzw. „szczepionki lokalne”, stosowane w Norwegii i Hiszpanii, w których wykorzystano białka błony zewnętrznej tylko określonych klonów meningokoka typu B. Nadal trwają badania nad szczepionką, która będzie skutecznie zapobiegała zakażeniom meningokokowym grupy serologicznej B, którą można powszechnie stosować w wielu krajach Europy i świata.

## ZAKAŻENIE WIRUSAMI GRYPY

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na świecie co roku choruje na grypę około 1-1,5 miliarda osób, a umiera od 0,5 do 1 miliona. Wirus grypy jest uznawany za najgroźniejszy spośród ponad 120 znanych wirusów oddechowych, a zakażenia nim występują na wszystkich kontynentach. Cechuje go duża zmienność antygenowa i związana z tym możliwość przełamania bariery międzygatunkowej, co powoduje trudny do przewidzenia przebieg zakażeń grypowych i możliwość występowania pandemii. Wirus grypy w XX wieku był przyczyną trzech pandemii zakończonych tragicznymi następstwami<sup>(26)</sup>. Zakażenia wirusem grypy sezonowej występują we wszystkich grupach wiekowych, jednak najczęstsze i najgroźniejsze w skutkach dotyczą małych dzieci i osób w podeszłym wieku. Szczególnie ciężkie zachorowania, bez względu na wiek, występują u osób przewlekle chorych z różną patologią kliniczną.

Od wielu lat grypę sezonową można skutecznie kontrolować, stosując w szerokim zakresie szczepienia ochronne, dlatego czynne zapobieganie grypie jest od wielu lat rekomendowane w Europie i na świecie, zwłaszcza w grupach ryzyka<sup>(1,19,27)</sup>. Kontrowersje dotyczą szczepień przeciwko grypie u dzieci zdrowych – nadal brak jest jednoznacznych, powszechnie obowiązujących wytycznych. Opublikowane ostatnio przez Smitha i wsp.<sup>(28)</sup> oraz Manzoli i wsp.<sup>(29)</sup> dwie metaanalizy nie potwierdziły skuteczności szczepień przeciwko grypie u zdrowych dzieci od 6. miesiąca do 2 lat. Według autorów tych publikacji obecnie brakuje przekonujących danych naukowych, by te szczepienia rekomendować w najmłodszej grupie wiekowej. Natomiast wiele wcześniej przeprowadzonych badań, jak również ostatnie metaanalizy wykazały, że szczepienia skutecznie chronią zdrową populację dziecięco-młodzieżową przed zachorowaniem na grypę potwierdzoną klinicznie lub laboratoryjnie i powinny być powszechnie zalecane powyżej 2. roku życia.

Obecnie tylko w nielicznych krajach rekomendowane są powszechne szczepienia zdrowych niemowląt i małych dzieci: w Kanadzie (6.-23. m.ż.), USA (6.-59. m.ż.) i Austrii (6.-23. m.ż.) jako jedynym kraju europejskim. Pionierem w rozszerzaniu wskazań do szczepień przeciwko grypie trójwartentną inaktywowaną szczepionką są Stany Zjednoczone Ameryki i kraj ten konsekwentnie zmierza do objęcia nimi całej populacji rozwojowej. Potwierdzeniem tych działań jest ostatnia decyzja Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień (ACIP) opublikowana w lutym 2008 roku, zalecająca wprowadzenie powszechnych szczepień przeciwko grypie w całej populacji dziecięco-młodzieżowej (6. m.ż. – 18. r.ż.)<sup>(30-32)</sup>. Wprawdzie szczepienia przeciwko grypie sezonowej obecnie dostępnymi szczepionkami nie chronią przed ptasią grypą (H5N1), ale zmniejszają ryzyko zachorowania na nią poprzez zapobieganie zjawisku reasortacji w przypadku jednoczesnego zakażenia różnymi typami wirusa.

Polacy mimo istniejących zagrożeń grypą niechętnie poddają się szczepieniom ochronnym, a ilość zaszczepionych osób w sezonie epidemicznym ciągle jest niska i od kilku lat wynosi około 8%. Niepokojąco niska jest również liczba zaszczepionych pracowników ochrony zdrowia, którzy także w niedostatecznym stopniu rekomendują szczepienia przeciwko grypie swoim pacjentom. W 2008 roku w Ontario (Kanada) zostały wprowadzone obowiązkowe szczepienia przeciwko grypie u wszystkich pracowników ochrony zdrowia<sup>(25)</sup>.

Uzyskanie nowej szczepionki przeciwko grypie, niewymagającej powtarzania szczepień w każdym sezonie epidemicznym, z pewnością zwiększy liczbę wykonywanych tych szczepień również w Polsce. Taką nadzieję dają wyniki badań nad szczepionką, w której wykorzystano jako antygen epitop białka M2 wirusa grypy. Jego stała budowa silnie uwarunkowana filogenetycznie,

w odróżnieniu od dotychczas stosowanych zmiennych strukturalnie białek powierzchniowych (hemaglutyniny i neuraminidazy), oraz występowanie białka M2 na wszystkich szczepach wirusa typu A są cechami, które w przypadku szczepionki uniwersalnej uznaje się za podstawowe. Jednak wadą białka M2 jest jego niedostateczna immunogenność, która wymaga dodatkowego wzmocnienia adiuwantami<sup>(33,34)</sup>.

Obecnie prowadzone są ogólnosiwiatowe, przez WHO i lokalnie w poszczególnych krajach, działania mające na celu minimalizację skutków spodziewanej najbliższej pandemii grypy. W istniejących programach przygotowawczych bardzo istotne jest opracowanie skutecznej szczepionki przeciwko grypie pandemicznej. Wiadomo jednak, że przed wybuchem pandemii możliwe jest tylko przygotowanie tzw. szczepionki prepandemicznej. Przypuszczając, że czynnikiem etiologicznym najbliższej pandemii grypy będzie zmutowany wirus ptasiej grypy (podtyp H5N1), prowadzone są badania naukowe nad szczepionką prepandemiczną. Wirus H5N1 jest obecnie bardzo rozpowszechniony wśród różnych gatunków ptaków w Azji i Afryce i powoduje sporadyczne zachorowania na ciężką, często o śmiertelnym przebiegu grypę u osób mających bliski kontakt z drobiem. Z publikowanych niedawno doniesień wynika, że opracowanie skutecznej szczepionki prepandemicznej napotyka na pewne trudności, gdyż większość obecnie badanych szczepionek przeciwko H5N1 posiada niezadowalającą immunogenność<sup>(35,36)</sup>.

### ZAKAŻENIE WIRUSEM OSPY WIETRZNEJ I PÓŁPAŚCA (VZV)

Ospa wietrzna jest ostrą chorobą zakaźną wywoływana przez wirus ospy i półpaśca (*varicella zoster virus*, VZV). Należy do grupy DNA wirusów i rodziny *Herpesviridae*, w której znajdują się także wirusy: opryszczki (HSV1, HSV2), Epsteina-Barr (EBV), cytomegalii (CMV), rumienia nagłego (HHV-6, HHV-7), mięsaka Kaposiego (KSHV). Ich cechą charakterystyczną jest zjawisko latencji, czyli zdolności do lokalizacji w komórkach zwojowych nerwów czuciowych i wieloletnie tam pozostawanie z możliwością okresowej reaktywacji.

Ospa wietrzna jest jedną z najczęstszych i najbardziej zaraźliwych wysypkowych chorób zakaźnych, głównie wieku dziecięcego. Według danych Państwowego Zakładu Higieny zachorowalność na nią w Polsce wynosi 150-200 tys. w ciągu roku. Oprócz łagodnych postaci klinicznych występują również ciężkie zachorowania, z groźnymi w skutkach powikłaniami, które szacuje się na około 1000 przypadków rocznie<sup>(37,38)</sup>.

Do najczęściej występujących poważnych powikłań ospy wietrznej należą nadkażenia bakteriami ropnymi, neuroinfekcje (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, mózgu, móżdżku, rdzenia kręgowego) i powikłania hematologiczne. Bardzo niebezpieczne jest zakażenie wirusem

ospy wietrznej kobiet ciężarnych, gdyż wywołuje u nich ciężkie zapalenia płuc i jest także poważnym zagrożeniem dla płodu: poronienia, martwe porody, wady rozwojowe i uszkodzenia narządowe.

W Polsce śmiertelność z powodu ospy wietrznej w populacji dzieci do 14. r.ż. wynosi 2-6 przypadków/100 tys., a u osób dorosłych – 50/100 tys.

Leczenie ospy wietrznej jest objawowe i polega na właściwej pielęgnacji chorego dziecka, codziennych kąpielach w KMnO<sub>4</sub>, ewentualnym stosowaniu leków przeciwsłonecznych. Nie zaleca się rutynowego stosowania acyklowiru, gdyż nie skraca okresu wysiewu nowych wykwitów i jest zarezerwowany tylko dla ciężkich postaci ospy wietrznej.

Najsukuteczniejszą i najbezpieczniejszą metodą zapobiegania ospie wietrznej są szczepienia ochronne, które w polskim Programie Szczepień Ochronnych są zalecane od 2000 roku. W październiku 2008 roku, zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z 24 czerwca 2008 r., szczepienia przeciwko ospie wietrznej zostały zrefundowane przez NFZ dla dzieci do 12. r.ż., z grup wysokiego ryzyka i dla dzieci w tym samym wieku, które mają z nimi bliski kontakt, a nie chorowały na ospę wietrzną<sup>(15)</sup>. Na polskim rynku jest obecnie dostępna jedna szczepionka przeciwko ospie wietrznej o nazwie Varilrix (GSK), która jest żywą, monowalentną, skuteczną i bezpieczną szczepionką. Według WHO optymalnym okresem do przeprowadzania szczepienia jest 13.-18. m.ż., najlepiej podać ją w tym samym czasie co szczepionkę MMR – w 13.-14. m.ż. Zgodnie z aktualnymi Rekomendacjami ACIP (2007 r.) szczepienia przeciwko ospie wietrznej zaleca się także u dzieci starszych, młodzieży i osób dorosłych, wrażliwych na zakażenie. Dzieciom do 12. r.ż. podaje się jedną dawkę szczepionki, natomiast u osób w wieku powyżej 12 lat, ze względu na mniejszą jej skuteczność, zalecane są dwie dawki w odstępie 6-8 tygodni. Długoletnie doświadczenia amerykańskie, gdzie szczepienia są powszechne od 1995 roku, wskazują, że jedna dawka szczepionki chroni w 80-85% przed ciężką postacią choroby, natomiast podanie dwóch dawek zwiększa skuteczność szczepionki do 98-100%. Z tego powodu rozważa się zmianę schematu szczepień na 2-dawkowy także u dzieci do 12. r.ż. Postępem w zakresie wakcynologii jest uzyskanie nowej szczepionki skojarzonej, będącej połączeniem szczepionki przeciwko ospie wietrznej i MMR (MMR-V) stosowanej od kilku lat w USA (Proquad)<sup>(39-41)</sup>.

Podsumowując, należy stwierdzić, że obecnie istnieją duże możliwości czynnego uodpornienia dzieci, młodzieży i osób dorosłych. Szczepienia obowiązkowe zabezpieczają jedynie nabycie minimum odporności, natomiast rozszerzanie Programu Szczepień Ochronnych o szczepionki zalecane znacznie zwiększa ochronę populacji szczepionej przed najczęstszymi groźnymi patogenami. Zgodnie z ustawą o chorobach zakaźnych

z 6 IX 2001 r. lekarze mają obowiązek informować swoich pacjentów o aktualnych możliwościach medycyny profilaktycznej, w tym immunoprofilaktyki. Obecnie stosowane szczepionki posiadają wysoką jakość, gwarantują nie tylko wysoką immunogenność i dużą skuteczność kliniczną, ale także wysoki poziom bezpieczeństwa. Nad bezpieczeństwem szczepień czuwa powołany w 1999 roku organ doradczy WHO – Światowy Doradczy Komitet do spraw Bezpieczeństwa Szczepień, który tworzy grupa niezależnych ekspertów, analizujących wszystkie zgłaszane poważne niepożądane odczyny poszczepienne. Zmieniająca się sytuacja epidemiologiczna na świecie i w Polsce oraz duży postęp wiedzy wakcynologicznej wymagają ciągłych modyfikacji i zmian programów szczepień ochronnych oraz wprowadzania szczegółowych zaleceń ich stosowania. Wzrastająca liczba szczepień wymaga tworzenia szczepionek nowej generacji, w tym wieloskładnikowych (skojarzonych). Jednocześnie powinna mieć miejsce stała edukacja pracowników medycznych i społeczeństwa na temat zasadności prowadzenia powszechnej immunoprofilaktyki czynnej i informacja na temat nowych trendów współczesnej wakcynologii. Lekarze powinni potrafić fachowo uzasadnić rodzicom/pacjentom potrzebę stosowania szczepień, ułatwiać wybór najlepszej dla ich dziecka szczepionki oraz wskazywać właściwe metody i zakres uodpornienia. Lekarze powinni także umieć dyskutować i wyjaśniać rodzicom wszystkie obawy związane ze szczepieniami, pamiętając, że zawsze ostateczną decyzję dotyczącą szczepień ochronnych u dzieci należy pozostawić rodzicom.

## PIŚMIENNICTWO:

## BIBLIOGRAPHY:

- Kroger A.T., Atkinson W.L., Marcuse E.K., Pickering L.K.; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm. Rep. 2006; 55: 1-48.
- Hart P.D., Sutherland I.: BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Br. Med. J. 1977; 2: 293-295.
- Bernatowska E.: Szczepienia ochronne, 2008.
- Szczuka I.: Bezpieczeństwo szczepień BCG – niepożądane odczyny poszczepienne. Część I. Postacie powikłań. System nadzorowania. Przegl. Epidemiol. 2002; 56: 1-13.
- Żielonka T.M.: Rola odczynu tuberkulinowego w diagnostyce gruźlicy. Medycyna po Dyplomie 2006; 15: 20-29.
- Shinefield H., Black S., Ray P. i wsp.: Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. Pediatr. Infect. Dis. J. 2002; 21: 182-186.
- Dobrzańska A.: Szczepienia dzieci z małą masą urodzeniową ciała. W: Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A. (red.): Wakcynologia. Wyd. II,  $\alpha$ -medica press, Bielsko-Biała 2007: 153-155.
- Bonhoeffer J., Siegrist C.A., Heath P.T.: Immunisation of premature infants. Arch. Dis. Child. 2006; 91: 929-935.
- Saari T.N.; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Pediatrics 2003; 112: 193-198.
- Czajka H., Tarczoń I., Lauterbach R.: Szczepienia ochronne u dzieci urodzonych przedwcześnie – aktualny stan wiedzy. Med. Wieku Rozw. 2008; 12: 643-652.
- Botham S.J., Isaacs D., Henderson-Smart D.J.: Incidence of apnoea and bradycardia in preterm infants following DTP<sub>w</sub> and Hib immunization: a prospective study. J. Paediatr. Child Health 1997; 33: 418-421.
- Losonsky G.A., Wasserman S.S., Stephens I. i wsp.: Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. Pediatrics 1999; 103: E14.
- WHO: Weekly Epidemiological Record. 4 January 2008.
- Zimmerman R.K., Middleton D.B.: Vaccines for persons at high risk, 2007. J. Fam. Pract. 2007; 56: S38-S46.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2008 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu obowiązkowych szczepień ochronnych oraz zasad przeprowadzania i dokumentacji szczepień. Dziennik Ustaw 08.122.795 z dnia 10 lipca 2008 r.
- Hicks L.A., Harrison L.H., Flannery B. i wsp.: Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. J. Infect. Dis. 2007; 196: 1346-1354.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* – Massachusetts, 2001-2006. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2007; 56: 1077-1080.
- Pichichero M.E., Casey J.R.: Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. JAMA 2007; 298: 1772-1778.
- Wysocki J., Gałaj A., Omeñaca F. i wsp.: Immunogenicity of the new 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PhiD-CV) in infants after 3-dose priming before 6 months of age. Poster P3-126. 6<sup>th</sup> International Symposium of Pneumococci and Pneumococcal Diseases, 8-12 June 2008, Reykjavik.
- Bryant K., Block S., Scott D.: Safety and immunogenicity of a toddler dose of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Poster P3-082. 6<sup>th</sup> International Symposium of Pneumococci and Pneumococcal Diseases, 8-12 June 2008, Reykjavik.
- American Academy of Pediatrics: Pneumococcal infections. W: Pickering L.K., Baker C.J., Long S.S., McMillan J.A. (red.): Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. Wyd. 27, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2006: 525-537.
- Balmer P., Borrow R., Arkwright P.D.: The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine does not provide additional serotype antibody protection in children who have been primed with two doses of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine 2007; 25: 6321-6325.
- Skoczyńska A., Kadłubowski M., Waśko I., Hryniewicz W.: Characterisation of *Neisseria meningitidis* C:2b:P1.2,5 isolates in Poland. Clin. Microbiol. Infect. 2006; 12: 1027-1030.
- Skoczyńska A., Kadłubowski M., Hryniewicz W.: Zasady postępowania w przypadku zakażeń ośrodkowego układu nerwowego wywołanych przez *Neisseria meningitidis* i inne drobnoustroje. Krajowy Ośrodek Referencyjny ds.

- Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN), Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego.  $\alpha$ -medica press, Bielsko-Biała 2004.
25. Materiały Naukowe III Konferencji Polskiego Towarzystwa Wakcynologii „Szczepienia zmieniają świat”. 9-11 października 2008 r., Warszawa.
  26. Brydak L.B.: Nadzór, diagnostyka, terapia i profilaktyka w wirusowych zakażeniach dróg oddechowych. *Przew. Lek.* 2008; 1: 148-153.
  27. Ramet J., Weil-Olivier C., Sedlak W.: Influenza vaccination: the paediatric perspective. *Vaccine* 2007; 25: 780-787.
  28. Smith S., Demicheli V., Di Pietrantonj C. i wsp.: Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (1): CD004879.
  29. Manzoli L., Schioppa F., Boccia A., Villari P.: The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007; 26: 97-106.
  30. Davey V.J., Glass R.J., Min H.J. i wsp.: Effective, robust design of community mitigation for pandemic influenza: a systematic examination of proposed US guidance. *PLoS ONE* 2008; 3: e2606.
  31. Kieny M.P., Costa A., Hombach J. i wsp.: A global pandemic influenza vaccine action plan. *Vaccine* 2006; 24: 6367-6370.
  32. Hamlin J., Senthilnathan S., Bernstein H.H.: Update on universal childhood immunizations. *Curr. Opin. Pediatr.* 2008; 20: 483-489.
  33. Wysocki J.: Postępy w dziedzinie szczepień ochronnych w 2007 roku. *Med. Prakt. Pediatr.* 2008; 6: 26-35.
  34. Denis J., Acosta-Remirez E., Zhao Y. i wsp.: Development of a universal influenza A vaccine based on the M2e peptide fused to the papaya mosaic virus (PapMV) vaccine platform. *Vaccine* 2008; 26: 3395-3403.
  35. Levie K., Leroux-Roels I., Hoppenbrouwers K. i wsp.: An adjuvanted, low-dose, pandemic influenza A (H5N1) vaccine candidate is safe, immunogenic, and induces cross-reactive immune responses in healthy adults. *J. Infect. Dis.* 2008; 198: 642-649.
  36. Nolan T.M., Richmond P.C., Skeljo M.V. i wsp.: Phase I and II randomised trials of the safety and immunogenicity of a prototype adjuvanted inactivated split-virus influenza A (H5N1) vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2008; 26: 4160-4167.
  37. Jackowska T., Dziadek J., Wasilewski R. i wsp.: Bezpieczeństwo i skuteczność szczepionki przeciwko ospie wietrznej u dzieci zdrowych – obserwacje jednoroczne. *Med. Wieku Rozw.* 2008; 12: 653-660.
  38. Chaves S.S., Gargiullo P., Zhang J.X. i wsp.: Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1121-1129.
  39. Vesikari T., Baer M., Willems P.: Immunogenicity and safety of a second dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children aged 5 to 6 years. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007; 26: 153-158.
  40. Kuter B., Matthews H., Shinefield H. i wsp.: Study Group for Varivax: Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23: 132-137.
  41. Davis M.M., Marin M., Cowan A.E. i wsp.: Physician attitudes regarding breakthrough varicella disease and a potential second dose of varicella vaccine. *Pediatrics* 2007; 119: 258-264.

## Zasady prenumeraty kwartalnika „Pediatria i Medycyna Rodzinna”

1. Prenumeratę można rozpocząć od każdego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 20 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 60 zł.  
Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 20 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).  
Cena numeru archiwalnego – 20 zł.
4. Prenumeraty można dokonać na pocście, używając dołączonego do pisma blankietu prenumeraty.  
Możliwe są następujące formy dokonywania opłat:  
– przekaz pocztowy/przelew bankowy – proszę opłacić na pocście (przekaz) lub dokonać przelewu z własnego konta bankowego (ROR), zamówienie znajduje się na odwrocie blankietu;  
– czek/zaliczenie pocztowe/karta kredytowa  
– zamówienie proszę przesłać listem do wydawnictwa.
5. Istnieje również możliwość zamówienia prenumeraty przez Internet.  
Druk zamówienia znajduje się na stronie <http://www.pimr.pl/gazeta>