

Wiesław Magdzik

## ACELULARNA SZCZEPIONKA PRZECIW KRZTUŚCOWI (PA)

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie  
Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii w Warszawie

*W opracowaniu wykorzystano m.in. informacje uzyskane podczas konferencji pod nazwą „Caring for the next generation”, która odbyła się w Sorrento (Włochy) w dniach 6–7 kwietnia 1995 r. Wskazano ponadto ewentualną potrzebę możliwości zastosowania acelularnej szczepionki przeciw krztuścowi w Polsce dla dzieci w wieku 6 lat.*

### WSTĘP

Czynnik etiologiczny krztuśca (*Bordetella pertussis*) został wykryty w 1906 r. przez *Bordeta* i *Gengou*. Skutki zdrowotne przebycia krztuśca przez małe dzieci oceniono jako bardzo poważne. Dlatego prace nad uzyskaniem szczepionki rozpoczęły się stosunkowo wcześniej i już w latach trzydziestych szczepionki przeciwkrztuścowe, których część była acelularna, poddano badaniom. Niektóre z nich okazały się skuteczne. Szczepienia szczepionką komórkową zaczęto wprowadzać stopniowo do rutynowego stosowania już na początku lat czterdziestych. Szczepienia spowodowały ponad dziesięciokrotne obniżenie zapadalności i jeszcze wyższe, nawet tysiąckrotne obniżenie umieralności.

W przeszłości krztusiec był uważany za chorobę wieku dziecięcego.

Rutynowo stosowane szczepienia niemowląt i dzieci skutecznie zapobiegają i zwalczają zachorowania na krztusiec w tej grupie wieku. Ostatnie badania w USA wykazały, że *B. pertussis* występuje także u dorosłych. Dorośli mogą stanowić rezerwuar i źródło transmisji zarazka dla nieszczepionych dzieci. Według niektórych badań stanowią oni w USA 11,2 % źródeł zakażenia. Dlatego należy zalecać szczepienia dawkami przypominającymi dorosłych i młodzieży zwłaszcza przebywających w ścisłym kontakcie z dziećmi. Przebieg zachorowań u dorosłych jest odmienny niż u dzieci. Wysoki odsetek zakażeń (do 25%) jest bezobjawowy.

W 1993 r. Światowa Organizacja Zdrowia ustaliła następujące cele i zadania dla krajów europejskich w zapobieganiu i zwalczaniu krztuśca:

– w 2000 roku zapadalność na krztusiec w skali roku powinna być niższa niż 1:100 000,

– kalendarze szczepień powinny uwzględnić 3 dawki szczepienia pierwotnego DTP przed ukończeniem 6 miesięcy życia.

Czwarta dawka – uzupełniająca powinna być podana pomiędzy 15 a 24 miesiącem życia. Potrzebę dodatkowych dawek przypominających należy ustalić w poszczególnych krajach, zależnie od sytuacji epidemiologicznej krztuśca według grup wieku:

- od 1995 r. wykonawstwo szczepień obowiązkowych nie powinno być niższe od 90%;
- od 1997 r. wykonawstwo szczepień na żadnym terenie administracyjnym (dys-trykcie, województwie) nie powinno być niższe od 90%.

### **Monowalentna komórkowa szczepionka przeciw krztuścowi (Pw) i skojarzona szczepionka DTPw.**

Szczepionka komórkowa przeciw krztuścowi, określona symbolem Pw, zawiera endotoksynę odpowiedzialną za szereg ubocznych, niekorzystnych objawów towarzyszących szczepieniu. Są to miejscowe objawy: zaczerwienienie (u 37% szczepionych), obrzęk (41%), bolesność (51%) oraz objawy ogólne: gorączka wraz z gorączkowymi drgawkami (powyżej 38°C – 47%), ociężałość, senność (38%), rozdrażnienie (53%), wymioty (6%), brak apetytu (21%), ciągły płacz (3%), stan hypotoniczno-hyporeaktywny (0,06%). Ponadto w latach siedemdziesiątych podejrzewano, że szczepionka przeciw krztuścowi może być przyczyną zespołu nagłej śmierci niemowląt (SIDS), encephalopatii i uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Dokładne badania przeprowadzone w wielu krajach udowodniły jednak brak związku przyczynowego między szczepieniem przeciw krztuścowi a SIDS, encephalopatią i zapaleniem mózgu. Mimo to występujące odczyny były na tyle alarmujące, że usprawiedliwiały szeroko zakrojone badania nad nowym typem szczepionki.

Odczynowość szczepionki DTPw jest w znacznym stopniu związana z komponentą krztuścową. Odczynowość po szczepionce DT jest na ogół zmiennie niższa niż po szczepionce DTPw. Skuteczność szczepionki DTPw w stosunku do komponenty krztuścowej oceniano na 97%.

Realizacja szczepień natrafiała jednak na trudności spowodowane głównie odczynami poszczepiennymi. Szczepionka komórkowa w latach siedemdziesiątych była coraz słabiej akceptowana przez społeczeństwo. Powstałe w wyniku tego obniżenie wykonawstwa szczepień pociąga za sobą obniżenie odporności populacji. Było to w niektórych krajach przyczyną wzmoczenia zachorowań, a nawet epidemii krztuśca.

W początku lat osiemdziesiątych odczyny ze strony centralnego układu nerwowego po komórkowej szczepionce przeciw krztuścowi (Pw) były przedmiotem dyskusji lekarzy a nawet całego społeczeństwa w krajach rozwiniętych w tym w Niemczech, Japonii, Szwecji, Wielkiej Brytanii i w Stanach Zjednoczonych. W ich wyniku kilka krajów jak Zachodnie Niemcy, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy zaniechało realizacji lub zmieniło program szczepień przeciw krztuścowi przy użyciu szczepionki komórkowej. Wraz z pogorszeniem stanu uodpornienia zaczęły się szerzyć epidemie krztuśca.

W Japonii odsetek szczepionych między 1974 a 1975 rokiem spadł z 80% do 22%, a okresowo szczepienia były nawet wstrzymane. W Wielkiej Brytanii odsetek zaszczepionych spadł z 81% we wczesnych latach siedemdziesiątych, do 30% w 1978 r. Dyskusje nad zagrożeniem zachorowań na krztusiec spowodowały w końcu lat osiemdziesiątych i w latach dziewięćdziesiątych wzrost odsetka zaszczepionych, który osiągnął w 1993 r. w Wielkiej Brytanii 91%, a w Niemczech 65%.

Zaznaczyć należy, że rocznie na skutek uodpornienia przeciw krztuścowi zapobiega się 600 000 zgonom dzieci w krajach rozwijających się. Nadal jednak 300 000 nieszczepionych dzieci umiera z powodu krztuśca.

### Monowalentna szczepionka acelularna przeciw krztuścowi (Pa) i skojarzona szczepionka DTPa

Acelularna szczepionka przeciw krztuścowi (Pa) zawiera głównie preparaty uzyskane z krztuścowej toksyny (*pertussis toxin* – PT) i hemaglutyniny (*filamentous hemagglutinin* – FHA). W późniejszym okresie do niektórych serii szczepionki dodano niewielkie ilości pertactyny tj. białkowego otoczkowego antygeny (69 kD – OMP). Skład antygenowy tych preparatów różni się w zależności od ich producenta. Preparaty te są stosowane w Japonii od 1981 r.

Acelularna szczepionka przeciw krztuścowi jest znamienne mniej reaktogenna, niż szczepionka zawierająca całe komórki *Bordetella pertussis*. Odczyny oceniane jako poważne występowały u 1/3 rzadziej. Gorączka powyżej 38°C występowała u 2–4% szczepionych tą szczepionką. Zaczerwienienia o średnicy powyżej 5 cm nie stwierdzono po pierwszej dawce szczepionki, a po drugiej, trzeciej i czwartej dawce u 7–8% szczepionych. Obserwowano różnice w nasileniu odczynów po szczepionkach pochodzących od różnych producentów.

Poziom przeciwciał anty-PT u dzieci szczepionych szczepionką DTPa był porównywalny lub wyższy, niż u rekonwalescentów. Poziom przeciwciał anty-FHA był znacznie wyższy u szczepionych DTPa niż u chorych na krztusiec. Odpowiedź serologiczna znacznie różniła się zależnie od producenta szczepionki.

Szczepionka DTPa jako mniej odczynowa niż DTPw została między innymi wyprodukowana przez Smith Kline Beecham Biologicals. Szczepionka tam wyprodukowana zawiera krztuścowy toksoid (PT), hemaglutyninę (FHA). Została udoskonalona przez dokładniejsze oczyszczenie i zwiększenie stabilności. Włączony został również trzeci antygen krztuścowy – 69k – Da stanowiący składnik otoczki (pertactin).

Szczepionka była podawana w Niemczech dzieciom w 3, 4 i 5 miesiącu życia. Szczepionka DTPa okazała się immunogenna i bezpieczna po podaniu zdrowym dzieciom w ramach szczepienia podstawowego jak również w ramach dawek przypominających. Kliniczne badania wykazały, że wszystkie antygeny były bezpieczne, dobrze tolerowane i powodowały odpowiedź serologiczną. W ramach szczepienia podstawowego zaszczepiono nią 24 000, a dawką przypominającą 4 500 dzieci.

W Stanach Zjednoczonych przebadano zgodnie z zasadami terenowych badań kontrolowanych 13 acelularnych i 2 komórkowe szczepionki przeciwkrztuścowe skojarzone z anatoksyną tężcową i błoniczą. Do badań włączono 2 monowalentne preparaty uzyskane z toksyn krztuścowych. Szczepionki pochodziły od różnych producentów. Szczepionki zastosowano 2342 niemowlętom w wieku 2, 4 i 6 miesięcy. Ustalono, że szczepionka DTPa jest znamienne mniej reaktogenna zarówno pod względem ogólnych jak i miejscowych odczynów niż szczepionka DTPw, ale jest co najmniej podobnie immunogenna zarówno po szczepieniu podstawowym jak i dawkach przypominających. Po szczepieniu podstawowym szczepionką DTPa odpowiedź serologiczną stwierdzono u 94% szczepionych. Przeciwciała przeciwbłonicze i przeciw tężcowe w ilości dziesięciokrotnie wyższej od poziomu ochronnego (0,1 JU/ml) stwierdzono u 99% szczepionych. Ochronna skuteczność szczepionki DTPa w 3, 4 i 5 miesiącu życia w stosunku do krztuśca, w przypadku styczności domowej z chorym, w badaniach przeprowadzonych w Niemczech wynosiła 88,7%.

## Zastosowanie szczepionki DTPa i innych szczepionek skojarzonych z PA

Od 1981 roku szczepionka acelularna przeciw krztuścowi opracowana przez *Sato* zastąpiła w Japonii szczepionkę komórkową. Dotychczas acelularna szczepionka jest stosowana do szczepień podstawowych w Japonii i w Południowej Korei. W marcu 1995 r. szczepionka ta została zastosowana w Niemczech w ramach szczepienia podstawowego dzieci w wieku 15 miesięcy i więcej. Kontynuowane są dalsze badania zmierzające do wprowadzenia tej szczepionki do szczepień podstawowych.

Szczepionka DTPa była po raz pierwszy zastosowana w Niemczech w marcu 1994 r. jako dawka przypominająca u dzieci szczepionych podstawowo DTPw.

Ostatnio następane kraje europejskie i Stany Zjednoczone wprowadziły szczepionkę acelularną do szczepienia w ramach dawek przypominających. We Włoszech szczepienia przeciw krztuścowi podobnie jak przeciw odrze, śwince i różyczce są jedynie zalecane i nie są obowiązkowe. Dotychczas zalecana była szczepionka DTPw ale większość dzieci szczepiono szczepionką DT. Obecnie niemowlęta podczas jednej wizyty otrzymują szczepionkę DT, HBV i doustnie OPV. Część dzieci na życzenie rodziców otrzymuje iniekcję monowalentnej acelularnej szczepionki przeciwkrztuścowej (Pa). Stosowanie jednocześnie tych szczepionek nie jest wygodne. Wiele wygodniejsze byłoby stosowanie skojarzonej szczepionki w jednej iniekcji DTPa-HB. Przeprowadzane są badania nad zastosowaniem takiej szczepionki w 3, 5 i 11 miesiącu życia.

W Finlandii od 1986 r. dzieci są szczepione jednocześnie DTPw i Hib. Obecnie czynione są kroki dla zastąpienia Pw przez Pa. Dzieci szczepione byłyby w drugim miesiącu życia DTPa, a w czwartym i szóstym miesiącu DTPa-Hib i OPV jednocześnie w osobnych dawkach lub szczepionką skojarzoną. Bezpieczeństwo tych preparatów jest takie same jak szczepionek monowalentnych. Poziom przeciwciał dla błonicy, tężca i krztuśca jest zbliżony, natomiast dla antygenu polisacharydowego Hib jest niższy u szczepionych szczepionką skojarzoną.

W Stanach Zjednoczonych DTPw jest podawana w ramach szczepienia podstawowego w 2, 4, 6 miesiącu życia a między 15 a 18 miesiącem i między 4 a 6 rokiem życia – szczepionka DTPa w ramach dawek przypominających.

W krajach, gdzie dzieci są nie szczepione podstawowo przeciw krztuścowi, obserwuje się wysoką zapadalność przy występowaniu zachorowań głównie wśród małych dzieci. W krajach, w których dzieci są szczepione podstawowo obserwuje się niską zapadalność i występowanie zachorowań wśród osób starszych wiekiem.

Wobec narastania zjawiska transmisji zakażeń od osób dorosłych do dzieci i niemowląt istnieje potrzeba szczepienia w późniejszym wieku – młodzieży a nawet dorosłych. Takie szczepienia mogą być realizowane przy zastosowaniu dobrze tolerowanej acelularnej szczepionki przeciw krztuścowi. Dla szczepień przypominających stosowanych w późniejszym wieku zalecana jest szczepionka DTPa skojarzona z HBV, Hib i IPV.

## Szczepienia przeciw krztuścowi w Polsce

W Polsce szczepienia przeciwkrztuścowe wprowadzone zostały do kalendarza szczepień w 1959/60 roku. Stosowano szczepionkę komórkową (Pw) w skojarzeniu z anatoksyną błoniczą i tężcową jako szczepionkę DTPw, ostatnio jednocześnie z żywą szczepionką przeciw polio (OPV), trzykrotnie w pierwszej połowie pierwszego

roku życia i czwartą dawkę w drugiej połowie drugiego roku życia. Zgodnie z regulacją prawną szczepionka przeciw krztuścowi może być stosowana w Polsce dzieciom w wieku do czterech lat. Szczepienia wykonywane były u około 95% podlegających uodpornieniu dzieci. Dzieci z przeciwwskazaniami (około 2%) otrzymały szczepionkę DT.

Tak stosowane przez 35 lat szczepienia pozwoliły używać, w porównaniu z innymi krajami, stosunkowo korzystną sytuację epidemiologiczną krztuśca. Rocznie notowano 200–300 zachorowań na krztusiec tzn. zapadalność była niższa od założonej przez Światową Organizację Zdrowia do osiągnięcia w 2000 r. (poniżej 1/100 000).

W 1992 r. zanotowano wzmoczenie niezdiagnozowanych laboratoryjnie zachorowań na krztusiec w woj. piotrkowskim. W związku z tym liczba zachorowań wzrosła w Polsce do blisko 600 przypadków. Również wzmoczenie zachorowań zanotowano w 1994 r. (zarejestrowanych 697 zachorowań) oraz w 1995 roku.

Konieczne jest przeprowadzenie dokładnej analizy epidemiologicznej notowanych zachorowań. Gdyby okazało się, że występują zachorowania na krztusiec u dzieci starszych wiekiem, młodzieży lub dorosłych może okazać się wskazane zastosowanie acelularnej szczepionki przeciw krztuścowi n.p. w wieku 6 lat (przed rozpoczęciem nauki w szkole).

Można będzie tego dokonać przez:

- zastosowanie jednocześnie ze szczepionką DT i OPW monowalentnej szczepionki (Pa) np. zakupionej w firmie SmithKline Beecham;
- zastosowanie zakupionej szczepionki DTPa jednocześnie ze szczepionką OPW;
- wyprodukowanie szczepionki DTPa w wytwórniach surowic i szczepionek w Polsce przez skojarzenie szczepionki DT ze szczepionką Pa początkowo importowaną a w późniejszym okresie być może produkowaną w Polsce.

*W. Magdzik*

#### ACELLULAR PERTUSSIS VACCINE

#### SUMMARY

Vaccination by whole-cell pertussis vaccine (Pw) since forties years was followed by decreasing of morbidity and especially mortality caused by pertussis. High reactogenicity of this vaccine (Pw) was the reason trials undertaken to search new type of less reactogenic vaccine. Acellular pertussis vaccine (Pa) was found as effective, safe, small reactogenic. It may be especially used as booster doses for older children and even for adults people. Actual all pertussis infection among adults are suspected as the source infection for children. Just now in some countries acellular vaccine start to be used for ground vaccination of children.

Increasing of morbidity of pertussis was noted in some provinces in Poland in last time. Acellular pertussis vaccine may be introduced as booster dose for 6–7 years old children, if epidemiological situation of pertussis among school-age children would be not satisfied in future.