PRZEG. EPID., 1997, 51, 3, 285–295

Artur Gałązka

CZY MOŻEMY LEPIEJ ZAPOBIEGAĆ KRZTUŚCOWI? II. STARE I NOWE SZCZEPIONKI PRZECIW KRZTUŚCOWI

Państwowy Zakład Higieny w Warszawie
Dyrektor: Prof. dr *J. Jeljaszewicz*

Omówiono naturę, immunogenność i reaktogenność dwóch rodzajów szczepionek przeciw krztuścowi: pełnokomórkowej, zawierającej zabite pałeczki krztuścowe i bezkomórkowej zawierającej wyizolowane i oczyszczone antygeny krztuścowe. Przedstawiono wyniki badań klinicznych i terenowych nad szczepionkami bezkomórkowymi w USA, Szwecji, Włoszech, Niemczech i Senegalu. Wyniki tych badań potwierdziły niską reaktogenność szczepionek bezkomórkowych i ich wysoką skuteczność w zapobieganiu krztuścowi. Przedstawiono zarys poczynań, które powinny być wykonane przed wprowadzeniem do użycia bezkomórkowej szczepionki krztuścowej.

Istniejąca od 50 lat szczepionka krztuścowa spełniła ważną rolę w zwalczaniu krztuśca na świecie. W wielu krajach, które wdrożyły programy szczepienne ze szczepionką DTP, krztusiec przestał być ważnym problemem zdrowotnym wśród dzieci. Szereg krajów rozwijających się, w których pokrycie szczepienne szczepionką DTP przekracza 80%, notuje gwałtowne obniżenie się zapadalności na krztusiec. Z kolei, w niektórych krajach uprzemysłowionych apatia i brak zainteresowania ze strony służby zdrowia i rodziców, negatywne opinie o szczepieniach w ogóle, a o szczepionce krztuścowej w szczególności rozpowszechniane przez anty-szczepionkowe grupy nacisku, i wreszcie nieuzasadniona obawa przed powikłaniami poszczepiennymi, spowodowały spadek zainteresowania tą szczepionką. W krajach tych nastąpił powrót krztuśca na skalę epidemiczną (11).

Dostępna szczepionka krztuścowa zawiera pełne bakterie krztuścowe łącznie z wieloma substancjami, które nie biorą udziału w stymulowaniu odporności u szczepionej osoby, a mogą powodować niepożądane odczyny poszczepienne. W ostatnich latach przygotowano szczepionki krztuścowe pozbawione reaktogennych substancji a zawierające izolowane i oczyszczone antygeny krztuścowe. Skuteczność tych szczepionek została oceniona w szerokich badaniach terenowych.

W tej części pracy omówimy naturę, immunogenność i reaktogenność dwóch rodzajów szczepionek przeciw krztuścowi: pełnokomórkowej (Pw) i bezkomórkowej (acelularnej) (Pa). Ponieważ szczepionki te wchodzą w skład potrójnej szczepionki

DTP będziemy używać odpowiednio skrótów DTPw i DTPa lub DTP2a, DTP3a i DTP5a dla oznaczenia dwóch, trzech lub pięciu antygenów krztuścowych wchodzących w skład szczepionki DTP. Przedyskutujemy również perspektywy użycia szczepionki bezkomórkowej w Polsce.

NATURA SZCZEPIONEK PRZECIW KRZTUŚCOWI

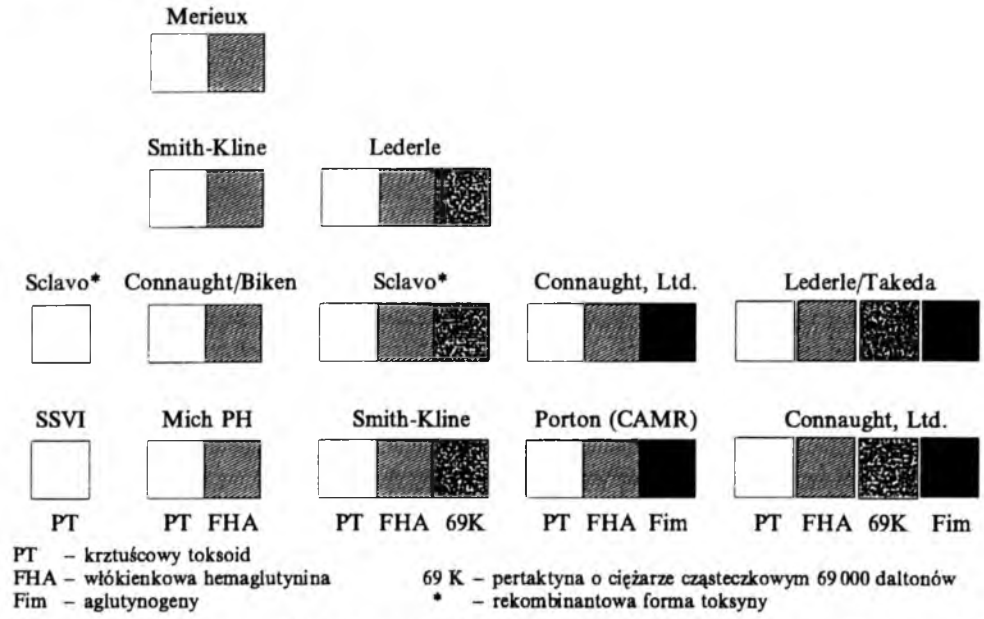
Pełnokomórkowa szczepionka krztuścowa

Klasyczna szczepionka krztuścowa zawiera zawiesinę pałeczek krztuścowych zabitych środkami chemicznymi i następnie przechowywanych przez kilka miesięcy w roztworze mertiolatu w celu dalszego odtoksycznienia. Istnieje szereg problemów w przygotowaniu i kontroli szczepionki krztuścowej. Siłę uodporniającą tej szczepionki w laboratorium ocenia się w teście na myszach, w którym zwierzęta uodpornione różnymi dawkami szczepionki są zakażane domózgowo dużą dawką wirulentnych bakterii krztuśca. Ten trudny technicznie test jest kapryśny, cechuje się dużą zmiennością wyników, wymaga wysoko wyspecjalizowanych pracowników i dużo drogich zwierząt, i jest ciągle obiektem krytyki (23). Mimo wystandaryzowanych kontrolnych i licencyjnych procedur, szczepionki dostępne na rynku różnią się reaktogennością, immunogennością i zdolnościami ochronnymi. Krztuścowy składnik szczepionek DTPw wyprodukowanych przez różnych producentów różni się zawartością endotoksyny (4) i reaktogennością u dzieci (2, 6). Mimo podobnego zasięgu szczepień w USA i w Kanadzie, notowano znaczne różnice w zapadalności na krztusiec w tych krajach, co mogło być spowodowane suboptymalną siłą kanadyjskiej szczepionki (2, 5). Co więcej, jedna ze szczepionek DTPw produkcji amerykańskiej, używana jako kontrola w terenowych badaniach nad bezkomórkowymi szczepionkami w Szwecji i Włoszech (12, 13), była dużo mniej skuteczna w zapobieganiu krztuścowi niż inne szczepionki produkcji amerykańskiej, niemieckiej i francuskiej (24, patrz poniżej). Wykazano statystycznie znamienne różnice w poszczepiennych poziomach przeciwciał dla 6 krztuścowych antygenów chociaż obie pełnokomórkowe szczepionki spełniły test mocy na myszach i miały tą samą siłę 4 jednostek na dawkę (26). Nie wiadomo czy te statystycznie znamienne różnice w poziomach przeciwciał mają jakiekolwiek kliniczne znaczenie (9).

Szczepionka DTPw stanowi główny element szczepień u młodych dzieci i ważne jest aby można ją kojarzyć z innymi antygenami. W tym względzie też pojawiły się kłopoty gdyż sygnalizowano potencjalną interferencję między odpowiedzią immunologiczną na składnik krztuścowy i na zabitą szczepionkę *poliomyelitis* (gdy używano kombinowanej szczepionki DTPw-Polio) lub na polisacharyd *Haemophilus influenzae* typu b (gdy używano szczepionki DTPw-Hib) (2, 9, 14).

Bezkomórkowa szczepionka krztuścowa

Jedną z głównych zalet szczepionki Pa jest usunięcie z jej składu większości toksycznych substancji. Decyzja używania izolowanych antygenów spowodowała jednak zasadniczy problem: które z tych antygenów i w jakiej proporcji powinny



Ryc. 1. Preparaty bezkomórkowej szczepionki krztuścowej wyprodukowanej przez różne wytwórnie

wchodzić w skład szczepionki. Obecnie ogólnie uważa się, że krztuścowy toksoid przygotowany z krztuścowej toksyny (synonimy: PT, LPF, HSF), winien być głównym składnikiem bezkomórkowej szczepionki (21). Krztuścowa toksyna jest odpowiedzialna za wielorakie efekty *in vivo* i *in vitro* co znajduje odbicie w jej różnych nazwach. Istnieje również zgoda, że włókienkowa hemaglutynina (FHA – *filamentous hemagglutinin* – powierzchniowe białko o wysokim ciężarze cząsteczkowym) winna również wchodzić w skład szczepionki. To nietoksyczne białko prawdopodobnie gra ważną rolę we wstępnej kolonizacyjnej fazie infekcji poprzez mediowanie adhezji bakterii do nabłonka górnych dróg oddechowych. Są podstawy aby sądzić, że w skład szczepionki winny ponadto wchodzić: białko błony zewnętrznej (69-kd outer membrane protein, pertactyna) i sero-typowe aglutynogeny, które są powierzchniowymi komponentami pałeczek krztuśca. Brak ścisłej wiedzy o minimalnym koniecznym składzie szczepionki bezkomórkowej powoduje, że przygotowano szczepionki dwu-, trzy- lub nawet pięciowalentne (ryc. 1).

REAKTOGENNOŚĆ SZCZEPIONEK KRZTUŚCOWYCH

DTPw należy do szczepionek reaktogennych. Duża część szczepionych dzieci reaguje miejscowymi odczynami, które chociaż są banalne i krótkotrwałe mogą powodować kłopoty dla rodziców i dyskomfort dla dzieci. Zaczerwienienie, obrzmienie i bolesność w miejscu szczepienia obserwowano u jednej trzeciej – połowy dzieci (1, 6, tab. I).

Część dzieci reaguje umiarkowanym wzrostem temperatury powyżej 38°C, a od 3% do 10% szczepionych dzieci może mieć temperaturę powyżej 39°C (6, 7, 13, 22, 26).

Tabela I. Miejscowe i ogólne odczyny jeden dzień po stosowaniu szczepionek DTP z pełnokomórkowym i bezkomórkowym składnikiem krztuścowym i szczepionki DT w terenowym badaniu w Szwecji, 1992–1995. Dane według: (13) i (22)

Rodzaj odczynu	Procent odczynów po zastosowaniu szczepionki*			
	DTPw	DTP2a	DTP5a	DT
Miejscowe odczyny				
Zaczerwienienie	14,6	3,1	4,8	3,5
Guzek	22,3	6,6	7,8	6,0
Bolesność	80,5	21,8	22,2	22,2
Ogólne odczyny				
Temperatura >38°C	90,4	35,2	36,9	34,8
>40°C	1,3	0,2	0,1	0,1
Senność	33,3	19,1	18,3	18,0
Wymioty	19,2	15,1	14,1	14,8
Uporczywy płacz	20,1	5,4	4,9	4,9
Liczba szczepionych dzieci	2538	2536	2549	2538

*DTPw – Szczepionka z pełnokomórkowym składnikiem krztuścowym produkcji Connaught, USA
DTP2a – Bezkomórkowa szczepionka DTP z dwoma antygenami (PT, FHA) krztuścowymi, produkcji SmithKline Beecham, Belgia
DTP5a – Bezkomórkowa szczepionka DTP z pięcioma antygenami (PT, FHA, Ag2, Ag3, pertactin) krztuścowymi, produkcji Connaught, Canada
DT – Szczepionka błoniczo-tężcowa produkcji szwedzkiej

Jak wynika z tabeli I, miejscowe i ogólne odczyny po szczepionce DTPa są znacznie słabsze niż po szczepionce DTPw.

W badaniu terenowym w Niemczech, zaczerwienienie i obrzęk występowały w 19,7% i 12,1% odpowiednio, a znaczne odczyny o średnicy powyżej 20 mm obserwowano w około 0,6%, szczególnie po drugiej i trzeciej dawce DTPa (25).

Jednak główne zainteresowanie bezpieczeństwem i reaktywnością szczepionki krztuścowej nie sprowadza się do częstych ale łagodnych miejscowych czy uogólnionych odczynów poszczepiennych lecz koncentruje się na rzadkich ale poważnych reakcjach przypisywanych szczepionce DTPw. Bardzo obszerne piśmiennictwo na ten temat zawiera wiele opisów pojedynczych incydentów, które są uważane przez autorów za neurologiczne schorzenia związane z, lub „spowodowane" przez szczepionkę DTPw. Jednak przypadki te nie zawsze stanowią dowód związku przyczynowego między szczepieniem a reakcją, gdyż czasowa zależność między tymi zdarzeniami może być wynikiem koincydencji czyli zależności nieprzyczynowej między szczepieniem a idiopatycznymi schorzeniami neurologicznymi, które często występują w wieku, w którym stosuje się DTPw.

W kliniczno-kontrolnym badaniu przeprowadzonym w Anglii w latach 1976–1979 udowodniono zależność między Pw a neurologicznymi reakcjami poszczepiennymi (17, 18). Chociaż badanie to jest często krytykowane (16), pozostaje ono nadal jedynym poprawnie zaplanowanym i wykonanym badaniem neurologicznych reakcji poszczepiennych.

Dzisiejszą wiedzę na ten temat można podsumować następująco: 1. Istnieje związek między szczepionką DTPw a reakcją neurologiczną w postaci ostrej encefalopatii. Reakcje takie są bardzo rzadkie, prawdopodobnie 1 przypadek na 100 000 do 1 miliona iniekcji. Nie wiadomo czy szczepionka może powodować trwałe uszkodzenie mózgu. 2. Pw może być przyczyną drgawek gorączkowych, długotrwałego płaczu i epizodów hipotonicznych (zapaść, stan szoko-podobny). 3. Szczepionka nie jest przyczynowo związana z zespołem nagłej niewytłumaczalnej śmierci (SIDS), zespołem Reye'a, skurczami dziecięcymi (zespołem Westa) i niegorączkowymi drgawkami.

Chociaż obecnie wiadomo, że DTPa dużo rzadziej powoduje miejscowe i ogólne odczyny niż DTPw, to jednak nie dysponujemy jeszcze wystarczająco dużą liczbą obserwacji aby ocenić prawdopodobieństwo występowania ciężkich reakcji poszczepiennych po DTPa. Badania w USA wykazały, że u dzieci szczepionych DTPa rzadziej występowały miejscowe reakcje niż u dzieci szczepionych DTPw, ale obie grupy nie różniły się częstością występowania braku łaknienia, sennością, ospałością i użyciem środków przeciwgorączkowych (7, 20). W ciągu jednorocznej obserwacji nie było różnic między tymi dwoma grupami dzieci, a wśród 2 342 dzieci był jeden zgon z powodu SIDS, jeden zgon z powodu prawdopodobnie SIDS i dwa przypadki drgawek bezgorączkowych – **wszystkie** incydenty w grupie DTPa.

Podkreślano, że dostępność bezpiecznej szczepionki krztuścowej będzie ważnym krokiem do przodu ale nie zakończy to praktyki przypisywania „reakcji poszczepiennych" szczepieniom DTP (7).

Tabela II. Współczynniki zapadalności na SIDS, padaczkę, skurcze dziecięce (zespół Westa) i gorączkowe drgawki wśród szczepionych dzieci i w ogólnej populacji. Według (25)

Choroba	Ogólna populacja. Współczynnik zapadalności w % na rok	Szczepione dzieci. Współczynnik zapadalności w % w 3-miesięcznym okresie obserwacyjnym
SIDS	0,1–0,17**	0,031
Padaczka*	0,2–0,202**	0,027
Skurcze dziecięce	0,3–0,025**	0,018
Drgawki gorączkowe	0,4–1***	0,009

* Łącznie ze skurczami dziecięcymi
** Pierwszy rok życia
*** Obliczone dla pierwszych 5 lat życia

Wśród przeszło 22 000 niemowląt szczepionych 67 000 dawkami szczepionki DTP3a wystąpiło 153 poważnych incydentów, z których 5 zakwalifikowano jako związane ze szczepieniami, a dalsza obserwacja sugerowała, że tylko 2 (hipotoniczny stan i ropień w miejscu iniekcji) mogły być bezpośrednio związane ze szczepieniami (25). Współczynniki zapadalności na SIDS (7 przypadków, 0,01%, żaden nie wystąpił w czasie pierwszych 7 dni po szczepieniu) lub ostrych neurologicznych incydentów w postaci padaczki (2 przypadki) i zespołu Westa (4 przypadki) nie były wyższe niż oczekiwane w nie szczepionej populacji (tab. II).

IMMUNOGENNOŚĆ I SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIONEK KRZTUŚCOWYCH

Kliniczne badania fazy I/II w USA

W 1991–1992 roku, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) w USA sponsorował w 6 ośrodkach amerykańskich badania mające na celu porównanie bezpieczeństwa i immunogenności 13 szczepionek DTPa i dwóch konwencjonalnych szczepionek DTPw (15). Badania były zaplanowane tak aby ułatwić wybór DTPa do fazy III terenowych badań nad skutecznością szczepionek w zapobieganiu krztuśca w krajach o wysokiej zapadalności na tę chorobę.

Tabela III. Odpowiedź przeciwciał na toksynę krztuścową, hemaglutyninę, pertaktynę, białko fimbrii i aglutynogeny w surowicach niemowląt szczepionych trzema dawkami 13 szczepionek DTP zawierających bezkomórkowe antygeny krztuścowe i jedną szczepionką DTP zawierającą pełne komórki krztuśca. Badanie National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA, według (10)

Producent	Antygen krztuścowy*	Odpowiedź przeciwciał jeden miesiąc po trzeciej dawce. Średnia geometryczna jednostek ELISA/ml dla antygenów i miano dla aglutynin				
		PT	FHA	PRN	FIM	AGL
Bezkomórkowa DTP						
Biocine	PT	180	1,2	3,4	1,8	6
Connaught USA	PT, FHA	127	84	3,5	2,0	9
SmithKline	PT, FHA	104	110	3,3	1,9	9
Biocine	PT, FHA, PRN	99	21	65	1,9	8
Swiss Serum	PT	99	1,2	3,4	2,1	6
Pasteur/Merieux	PT, FHA	68	143	3,3	1,9	8
Michigan	PT, FHA	66	237	3,2	2,0	6
SmithKline	PT, FHA, PRN	54	103	185	1,9	16
Lederle Praxis	PT, FHA, PRN	39	144	128	19	18
Connaught Canada	PT, FHA, FIM	38	37	3,4	230	85
Connaught Canada	PT, FHA, PRN, FIM	36	36	114	240	73
Porton	PT, FHA, FIM	29	20	3,0	361	237
Lederle	PT, FHA, FIM, PRN	14	49	54	51	48
Komórkowa DTP						
Lederle		67	3	63	191	83

*PT – Toksoid/toksyna krztuścowa, FHA – włókienkowa hemaglutinina, PRN – pertactin, FIM – białko fimbrii, AGL – aglutyniny

Krztuścowy składnik szczepionek DTPa różnił się pochodzeniem, metodą przygotowania, ilością poszczególnych antygenów w dawce. Na przykład, ilość toksoidu krztuścowego wahała się od 3,2 mcg/dawkę w szczepionce Lederle do 50 mcg/dawkę w szczepionce Swiss Serum. Wszystkie szczepionki stymulowały wyraźny wzrost przeciwciał dla poszczególnych antygenów chociaż notowano duże różnice w wielkości tej odpowiedzi (tab. III). Generalnie, poziom przeciwciał po szczepionkach DTPa był równy lub wyższy niż po szczepionce DTPw (10).

Terenowe badania w Szwecji, Włoszech, Niemczech i Senegalu

Przeprowadzono 7 niezależnych badań terenowych: 5 prospektywnych, randomizowanych i kontrolowanych z użyciem placebo badań w Szwecji, Włoszech, Niemczech i Senegalu, jedno badanie kontaktów domowych w Niemczech i jedno kliniczno-kontrolne badanie w Niemczech (tab. IV). Używane szczepionki DTP

Tabela IV. Rodzaj i skład szczepionek DTP używanych w 7 terenowych badaniach w Szwecji, Włoszech, Niemczech i Senegalu, 1990–1995

Miejsce i typ badania (1)	Rodzaj szczepionki (2)	Producent (3)	Zawartość szczepionki (4)						
			Błonica Lf	Tężec Lf	Składnik krztuścowy (mcg)				
					PT	FHA	PRN	FIM2	FIM3
Szwecja	DTPa2	SKB	25	10	25	25	–	–	–
Sztokholm	DTPa5	CONLt	15	5	10	5	3	2,5	2,5
PCRP	DTw	CONIn	7	5	–	–	–	–	–
	DT	SBL	15	4	–	–	–	–	–
Szwecja	DTPa1	NAV	15	5	40	–	–	–	–
Goteborg	DT	SSI	25	7	–	–	–	–	–
PCRP									
Włochy	DTPa3	SKB	25	10	25	25	8	–	–
PCRP	DTPa3	CB	25	10	5	2.5	2.5	–	–
	DTPw	CONIn	7	5	–	–	–	–	–
	DT	CB	25	10	–	–	–	–	–
Niemcy	DTPa4	LDR	9	5	3.2	34	1.6	0.8	–
Erlangen	DTPw	LDR	?	?	–	–	–	–	–
PCRP	DT	?	?	?	–	–	–	–	–
Niemcy	DTPa3	SKB	25	10	25	25	8	–	–
Mainz	DTPw	BEH	?	?	–	–	–	–	–
HCS	DT	BEH	?	?	–	–	–	–	–
Niemcy	DTPa2	CONIn	15	5	23	23	–	–	–
Monachium	DTPw	BEH	?	?	–	–	–	–	–
CCS							–	–	–
Senegal	DTPa2	PM	?	?	25	25	–	–	–
PCRP	DTPw	PM	?	?	–	–	–	–	–

(1) PCRP – prospektywne badanie z grupą placebo; HCS – badanie domowych kontaktów; CCS – badanie kliniczno-kontrolne

(2) DTPa – szczepionka z bezkomórkowym składnikiem krztuścowym, cyfra oznacza ilość indywidualnych antygenów; DTPw – szczepionka z pełnokomórkowym składnikiem krztuścowym; DT – szczepionka błoniczo-tężcowa

(3) SKB – SmithKline Beecham, Belgia; CONLt – Connaught Laboratories Limited, Kanada; CONIn – Connaught Laboratories Incorporated, USA; NAV – North American Vaccine Incorporated, USA; SSI – Statens Serum Institute, Dania; CB – Chiron Biocine, Włochy; LDR – Lederle Laboratories, USA (z japońskim składnikiem krztuścowym); BEH – Behringwerke, Niemcy; PM – Pasteur/Merieux, Francja; SBL – Swedish National Bacterial Laboratory, Szwecja

(4) Składniki szczepionki: Błonica: Lf – toksoid błoniczy w jednostkach flokulacyjnych; Tężec: Lf – toksoid tężcowy w jednostkach flokulacyjnych; PT – toksoid krztuścowy; FHA – włókienkowa hemaglutynina; PRN – pertactina; FIM – białko fimbriowe typu 1 i 3

zawierały różne ilości poszczególnych antygenów krztuścowych: 12-krotne różnice dla PT i 14-krotne różnice dla FHA. Wszystkie szczepionki DTPa zawierały chemicznie inaktywowany toksoid krztuścowy za wyjątkiem szczepionki Chiron Bicine we włoskim badaniu, która zawierała inaktywowaną rekombinantową toksynę krztuścową. Kontrolnymi preparatami były trzy szczepionki DTPw z Connaught Laboratory, Behringwerke i Pasteur Merieux. Dodatkowo używano szczepionek DT.

Dzieci szczepiono 3 dawkami szczepionek DTPa lub DTPw począwszy od wieku 6 tygodni, do 3 miesięcy z przerwami 1–2 miesiące. Szczepione dzieci obserwowano przez 15 do 24 miesięcy. W Szwecji, Włoszech i Niemczech (Erlangen) specjalnie przeszkolone pielęgniarki przeprowadzały telefoniczny wywiad i jeżeli podejrzewano u dziecka krztusiec, pobierano próbki aspiratu z jamy nosowo-gardłowej na posiew i dwukrotnie próbki krwi do badań serologicznych. W badaniu domowych kontaktów w Niemczech (Mainz), rodzinę włączano do badania jeżeli jeden członek rodziny zgłaszał się do lekarza z kaszlem trwającym dłużej niż 7 dni i członkowie rodziny podlegali obserwacji przez lekarza w kierunku klinicznych objawów krztuśca. W kliniczno-kontrolnym badaniu w Monachium, od wszystkich dzieci 2–24-miesięcznych, które zgłaszały się do lekarza z kaszlem dłuższym niż 7 dni, pobierano wymaz do badania bakteriologicznego i jeżeli wynik badania był dodatni tę samą procedurę powtarzano u 4 kontrolnych dzieci w wieku nie różniącym się o więcej niż 30 dni od dzieci badanych.

Wszystkie szczepionki DTPa były skuteczne w zapobieganiu krztuśca (tab. V). Wyniki sugerują, że istnieje korelacja między liczbą składników krztuścowych w szczepionce a stopniem ochrony; szczepionki z większą liczbą antygenów miały tendencję do produkowania wyższej ochrony niż szczepionki z mniejszą liczbą antygenów. Po trzech dawkach dwuskładnikowej szczepionki zawierającej tylko PT i FHA, skuteczność wahała się od 59% w Szwecji (Sztokholm) do powyżej 80% w Monachium i Senegalu. Monowalentna szczepionka (PT) w badaniu w Goteborgu była stosowana w 3,5 i 12 miesiącu życia, i jej skuteczność (71%) była wyższa od skuteczności dwuskładnikowej szczepionki w Sztokholmie (59%) (schemat 2, 4, 6 miesięcy), co może zarówno odzwierciedlać różnice w kalendarzu szczepiennym lub też różnice w jakości antygenu (8).

Trójskładnikowe szczepionki były skuteczne w 84%–89%. Dodanie fimbrialnych białek nie zwiększa wyraźnie skuteczności w porównaniu z trójskładnikową szczepionką PT+FHA+PRN i dlatego dodatkowa korzyść płynąca z dodania fimbrialnych aglutynogenów wydaje się być minimalna. Obecność pertactyny jednakże wydaje się zwiększać ochronę w porównaniu z dwuskładnikową szczepionką.

Jednym z nieoczekiwanych spostrzeżeń w tych terenowych badaniach były szerokie wahania skuteczności szczepionek DTPw. Amerykańska szczepionka Connaught używana w Szwecji (Sztokholm) i Włoszech wykazała niepokojąco niską skuteczność, 48% i 36%, odpowiednio. Jednak inne szczepionki DTPw wykazywały wysoką skuteczność, równą lub przekraczająca skuteczność szczepionek DTPa. Skuteczność szczepionki Behring w badaniach w Mainz i w Monachium wynosiła 96%–97%, szczepionki Pasteur Merieux 96% w Senegalu, a skuteczność szczepionki Lederle używanej w Erlangen w Niemczech wynosiła 91%.

Tabela V. Zapadalność na krztusiec, względne ryzyko zachorowania na krztusiec (bezkomórkowa vs pełnokomórkowa szczepionka) i skuteczność różnych szczepionek krztuścowych w 7 terenowych badaniach, 1990–1995

Miejsce i rodzaj badania (1)	Szczepionki (1)	Liczba przypadków krztuśca na 100 dzieci na rok	Względne ryzyko zachorowania na krztusiec	Skuteczność szczepionki w % (95% granice ufności)
Szwecja, Sztokholm PCRP	DTPa2 DTPa5 DTPw DT	3,21 1,16 3,99 7,67	0,83 0,29 1,00	59 (51–66) 85 (81–89) 48 (37–58)
Szwecja, Goteborg PCRP	DTPal DT	2,96 10,32		71 (63–78)
Włochy, PCRP	DTPa3 DTPa3 DTPw DT	0,56 0,55 2,22 3,47	0,25 0,25 1,00	84 (76–90) 84 (76–90) 36 (14–52)
Niemcy, Erlangen, PCRP	DTPa4 DTPw DT	0,46 0,22 2,93	2,1 1,0	82 (75 –) 91 (86 –)
Niemcy, Mainz HCS	DTPa3 DTPw Nie szczepieni	7/112 1/75 97/173		89 (77–95) 97 (83–100)
Niemcy, Monachium CCS	DTPa2 DTPw			82 (68–90) 96 (87–99)
Senegal, PCRP	DTPa2 DTPw DTPa2 DTPw	6,20 (2) 3,90 (2) 1,28 (3) 0,51 (3)	1,59 1,00 2,51 1,00	58 (37–72) 77 (63–89) 86 (71–93) 96 (87–99)

(1) Wyjaśnienia jak w tabeli III
(2) 21 dni jakiegokolwiek kaszlu
(3) 21 dni kaszlu paroksyzmalnego

MIEJSCE BEZKOMÓRKOWYCH SZCZEPIONEK KRZTUŚCOWYCH W PROGRAMACH SZCZEPIENNYCH

Koszt szczepionki

Na rynku światowym koszt jednej dawki szczepionki DTPw wynosi 0,10–0,20 amerykańskiego dolara gdy zamówienie dotyczy dużej liczby dawek w wielodawkowych pojemnikach. Cena DTPa będzie kilkaset razy wyższa z powodu bardziej złożonej technologii wytwarzania tej szczepionki, szczególnie na początku jej wdrażania gdy możliwości produkcyjne są ograniczone. Należy spodziewać się, że w przyszłości koszt ten ulegnie obniżeniu, podobnie jak to było w przypadku szczepionki hepatitis B, która znacznie staniała, gdy zwiększyły się zdolności produkcyjne i liczba stosowanych dawek.

Kiedy i jak bezkomórkowa szczepionka zastąpi pełnokomórkową szczepionkę?

Szczepionka DTPa jest już rutynowo używana w Japonii i USA. Jednak należy pamiętać, że między pierwszymi obserwacjami nad przygotowaniem i zastosowaniem szczepionki DTPa w Japonii a uzyskaniem bardziej wiarygodnych szacunków skuteczności w badaniach terenowych w Szwecji, Niemczech i Włoszech upłynęło co najmniej 20 lat. Można spodziewać się, że szczepionka DTPa zostanie szybko wprowadzona do użycia w niektórych krajach europejskich takich jak Szwecja, Niemcy i Włochy. Są to kraje, w których wysoka zapadalność na krztusiec wynika z nie stosowania w ogóle lub stosowania w nieznacznej skali klasycznej szczepionki przeciw krztuścowi, a opinia publiczna zaniepokojona z jednej strony doniesieniami o nawracającej fali krztuśca a z drugiej strony przesadnymi sygnałami o reaktogenności szczepionek DTPw, pozytywnie przyjmie wprowadzenie mniej reaktogennej szczepionki DTPa. Doświadczenia tych europejskich krajów w wprowadzaniu szczepionki DTPa (koszt, logistyka, reaktogenność w rutynowym programie) jak i wreszcie końcowy wpływ szczepionki DTPa na zmniejszenie zapadalności na krztusiec będą miały duże znaczenie w szerszym zastosowaniu szczepionki DTPa. Okres wprowadzania szczepionki DTPa będzie prawdopodobnie trwał kilka lat.

W innych krajach europejskich, wprowadzanie szczepionki DTPa nastąpi jeszcze później. Kraje te notujące sukcesy w zapobieganiu krztuścowi i nie mające poważnych problemów z reaktogennością szczepionki DTPw będą wolały poczekać na wyniki w trzech „wdrażających" krajach zbierając w międzyczasie dodatkowe informacje o epidemiologii krztuśca, optymalnym składzie szczepionki DTPa i kalendarzu szczepiennym. W Anglii, gdzie obecnie DTPw jest szeroko akceptowana, zmiana DTPw na DTPa spowoduje nieznaczną tylko poprawę w pokryciu szczepiennym. Wysoki koszt wprowadzenia DTPa jest uważany za nieusprawiedliwiony (19) i w najbliższym czasie nie planuje się zastąpienia DTPw przez DTPa. Polska będzie należeć do tej drugiej grupy krajów. Jednak już dziś należałoby opracować konkretny plan poczynań zmierzających do przygotowania, kontroli i wprowadzenia do rutynowego stosowania bezkomórkowej szczepionki krztuścowej.

Plan taki powinien ustalić:

1. Ośrodki odpowiedzialne za przygotowanie, kontrolę i wprowadzanie szczepionki bezkomórkowej;
2. Terminarz poszczególnych etapów;
3. Zasady finansowania całego procesu zamiany szczepionki DTPw na DTPa.

Przy przygotowaniu tego planu należałoby mieć na względzie trzy elementy: naukowy, technologiczny i epidemiologiczny.

W planie naukowym potrzebne są dalsze badania naukowe nad podstawowymi mechanizmami patogenezy krztuśca i odporności przeciw krztuścowi.

Ze względu na to, że polskie wytwórnie surowic i szczepionek mają duże doświadczenie w produkcji skutecznych i bezpiecznych składników szczepionki DTPw, należałoby dążyć do samowystarczalności w produkcji DTPa i rozpocząć bez zwłoki szkolenie personelu do produkcji i kontroli szczepionki Pa.

W dziedzinie epidemiologicznej, istnieje potrzeba zbierania dodatkowych informacji o zmieniającej się epidemiologii krztuśca, a szczególnie o rozkładzie wieku chorych na krztusiec co będzie miało zasadnicze znaczenie w opracowaniu optymal-

nego kalendarza szczepiennego. Wyjaśnienie roli nastolatków i dorosłych w transmisji zakażenia *B. pertussis* do młodszych dzieci będzie miało duże znaczenie w przygotowaniu skutecznego planu kontroli krztuśca.

I wreszcie, należy usprawnić system nadzoru epidemiologicznego, a zwłaszcza sposób bakteriologicznego potwierdzenia rozpoznania.

A. Gałązka

CAN WE BETTER CONTROL PERTUSSIS? II. OLD AND NEW VACCINES AGAINST PERTUSSIS

SUMMARY

Although in many countries pertussis had been successfully controlled by the routine mass immunization in infants and children, the disease continues to cause extensive morbidity and mortality throughout the world. Whole-cell pertussis vaccine plays an important role in the control of pertussis in the world and the vaccine proved to be very successful during nearly 50 years of its use. However, the whole-cell pertussis vaccine causes an increased rate of local and general adverse events although many of these events described as caused by vaccination are occurring co-incidentally, not being related to vaccination.

Results of recent clinical and field trials in the USA, Sweden, Italy, Germany and Senegal showed that acellular pertussis vaccines are effective in preventing pertussis in children and safe in infants. However, a crucial issue in more general use of acellular pertussis vaccine is its availability and its price. It may be prove too expensive for many countries, including Poland. The cost can be expected to decrease in the future, when the production capacity and the number of doses used increase. The introduction of acellular pertussis vaccine in the immunization programme in Poland will need several organizational, technological and scientific actions.

PIŚMIENNICTWO

1. *Adonajlo A.*: Przeg. Epid., 1972, 26, 453–464. – 2. *Baker J.D.* i in.: J. Pediatr., 1992, 121, 523–527. – 3. *Baraff L.J.*: Pediatrics, 1984, 73, 31–37. – 4. *Baraff L.J.* i in.: Pediatr. Infect. Dis. J., 1989, 8, 502–507. – 5. *Bentsi-Enchill A.D.* i in.: Vaccine, 1997, 15, 301–306. – 6. Cody C.L. i in.: Pediatrics, 1981, 68, 650–660. – 7. *Decker M.D.*: Pediatrics, 1995, 96 (suppl), 557–566. – 8. *Edwards K.M., Decker M.D.*: New Engl. J. Med., 1996, 334, 391–392. – 9. *Edwards K.M.*: Pediatrics, 1991, 88, 1019–1023. – 10. *Edwards K.M.*: Pediatrics, 1995, 96 (Suppl), 548–557.

11. Gałązka A.: Przeg. Epid., 1997, 51, 00 – 000. – 12. *Greco D.* i in.: New Engl. J. Med., 1996, 334, 341– 348. – 13. *Gustafsson L.* i in.: New Engl. J. Med., 1996, 334, 349–355. – 14. *Halperin S.A.* i in.: J. Pediatr., 1989, 115, 686–693. – 15. *Klein D.L.*: Pediatrics, 1996, 96 (Suppl), 547–548. – 16. *Marcuse E.K., Wentz K.R.*: Vaccine, 1990, 8, 531–535. – 17. *Miller D.* i in.: Epidemiol. Rev., 1982, 4, 1–24. – 18. *Miller D.* i in.: Tokai J. Exp. Clin. Med., 1988, 13 (Suppl.), 145–155. – 19. *Miller E.*: Arch. Dis. Child., 1995,?:390–391. – 20. *Pichichero M.E.* i in.: Pediatrics 1995, 96 (Suppl), 588–592.

21. *Poland G.A.*: Lancet, 1996, 347, 209–210. – 22. *Swedish Institute for Infectious Disease Control.* Efficacy trial of acellular pertussis vaccines. Technical Report Trail I. 1995. – 23. *Robinson A., Funnel S.G.P.*: Vaccine, 1992, 10, 139–141. – 24. *Schmitt H.J., Wagner S.*: JAMA, 1996, 275, 37–41. – 25. *Schmitt H.J.* i in.: Pediatrics, 1996, 129, 695–701. – 26. *Steinhoff M.C.* i in.: Pediatrics, 1995, 96 (Suppl), 567–570.

Adres: Państwowy Zakład Higieny, 00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24