

Wiesław Magdzik

ZAPALENIE OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH POWODOWANE PRZEZ *NEISSERIA MENINGITIDIS* – ZAPOBIEGANIE ZAKAŻENIOM

Państwowy Zakład Higieny

W artykule omówiono etiologię bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych, ze szczególnym uwzględnieniem grup serologicznych meningokoków występujących w Polsce i na świecie. Podano charakterystykę epidemiologiczną zakażeń meningokokowych. Przedstawiono perspektywy uzyskania bezpiecznych i skutecznych szczepionek dla osób z różnych grup wieku.

Słowa kluczowe: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, Neisseria meningitidis, szczepionki polisacharydowe, szczepionki skoniugowane.

Key words: meningitis, Neisseria meningitidis, polysaccharide vaccines, conjugated vaccines.

WSTĘP

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych są: *Haemophilus influenzae typ b*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*. Rzadko przyczyną zapaleń, zwłaszcza u osób z obniżoną odpornością, może być *Listeria monocytogenes*, bakterie Gram-ujemne jak *E. coli*, *Klebsiella*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Acinetobacter*, gronkowiec złocisty, a także bakterie beztlenowe.

Neisseria meningitidis (meningokoki) są to bakterie Gram-ujemne tlenowe, posiadają polisacharydową otoczkę, najczęściej występują parami (diplokokami). Są one stosunkowo często (5–15%) izolowane z wydzieliny jamy nosowo-gardłowej od nosicieli tego drobnoustroju, którymi są najczęściej ludzie młodzi, stanowiący źródło zakażenia dla występujących zachorowań. Jednym z ważniejszych środków zapobiegawczych zakażeniom *Neisseria meningitidis* jest poprawa warunków bytowych i sanitarnych ludności, a zwłaszcza zmniejszenia zagęszczenia miejsc pobytu np. w internatach, koszarach jak również w mieszkaniach, lub profilaktyczne zastosowanie antybiotyków u osób ze styczności. Rozróżnia się co najmniej 13 grup serologicznych, wykazujących różnice w budowie otoczki polisacharydowej. Spośród nich grupy określone jako A, B, C, odpowiedzialne są za około 90% zachorowań powodowanych przez meningokoki. Ponadto względnie często spotykane są jako czynniki etiologiczne zachorowań meningokokami z grupy serologicznej Y i W 135. Na podstawie różnic w budowie białkowej błony komórkowej rozróżnia się w obrębie grup serologicznych szereg typów i podtypów serologicznych. Są one jedną z przyczyn różnic w sposobie szerzenia się i częstości ich występowania. Meningokoki są na ogół wrażliwe na penicylinę i rifamicynę. Obserwuje się w niektórych krajach wzrost szczepów penicylinoopornych.

1. ZACHOROWANIA SPOWODOWANE PRZEZ *NEISSERIA MENINGITIDIS*

Neisseria meningitidis w zasadzie może powodować meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i posocznicy. Zachorowania wywołane przez meningokoki występują najczęściej jako przypadki sporadyczne lub w formie małych epidemii, które mogą przeistoczyć się w epidemie nieprzewidywalnie duże i wyniszczające. Np. w 1996 roku podczas epidemii, która wystąpiła w kilku krajach Zachodniej Afryki zachorowało około 250 000 osób, spośród których zmarło około 25 000. Na świecie każdego roku notuje się z powodu zakażeń meningokokami około 500 000 zachorowań i około 50 000 zgonów.

Odporność bierna uzyskana od matki chroni niemowlęta przed zachorowaniami wywołanymi przez *Neisseria meningitidis* najczęściej do 6 miesięcy życia. Najwyższa zapadalność występuje wśród niemowląt od 6 do 12 miesięcy życia. Liczne zachorowania występują wśród dzieci, młodzieży i młodych dorosłych.

Duża część zachorowań kończy się zgonem np. śmiertelność w Afryce wynosiła od 5 do 10%. Przypadki o przebiegu piorunującym kończą się zgonem w 15 do 20%. Około 10 do 20% ozdrowieńców wykazuje następstwa o charakterze zaburzeń neurologicznych. Zalicza się do nich objawy uszkodzenia nerwów czaszkowych, cechy zawału mózgu, nawracające drgawki, napady padaczkowe, objawy upośledzenia umysłowego. Następstwa neurologiczne choroby mogą występować mimo właściwie przeprowadzonego leczenia antybiotykami.

Grupa A powoduje większość dużych epidemii. Epidemie co 7–14 lat występują w krajach tzw. pasa meningokokowego, przebiegającego w poprzek przez Afrykę, począwszy od Senegalu do Etiopii.

Meningokoki z grupy B w ciągu ostatnich 20 lat były przyczyną endemicznego szerszenia się zachorowań, rzadziej epidemii. W wielu krajach są najczęściej występującą grupą serologiczną meningokoków. Meningokoki z grupy C spowodowały epidemie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w latach osiemdziesiątych w Australii, Kanadzie, Stanach Zjednoczonych i w kilku krajach europejskich. Chorowali przede wszystkim młodzież i młodzi dorośli. Grupy serologiczne Y i W 135 meningokoków są przyczyną raczej pojedynczych, sporadycznych zachorowań, rzadziej epidemii w wielu częściach świata. Zanotowano ostatnio zachorowania endemiczne spowodowane meningokokami z grupy Y w Stanach Zjednoczonych i epidemie wywołane przez meningokoki z grupy serologicznej W 135 w Arabii Saudyjskiej w 2000 roku i subsaharyjskiej Afryce w 2000, 2001 i 2002 roku. Większość przypadków dotyczyła niemowląt i małych dzieci, rzadziej młodzieży i młodych dorosłych.

W krajach o klimacie umiarkowanym epidemie występują najczęściej zimą i wiosną. W rejonach tropikalnych wzmożenie zachorowań jest notowane szczególnie w porze suchej.

W latach 1997–1998 zanotowano ponad 5500 zakażeń meningokokowych w 18 krajach europejskich (zapadalność 1,8 na 100 000). Największą liczbę, ponad 2000 laboratoryjnie potwierdzonych przypadków, zanotowano w Anglii i Walii (zapadalność 2,3 na 100 000) z rosnącym odsetkiem zakażeń wywołanych przez meningokoki grupy serologicznej C (1993 r. – 25%, 1996 r. – 40%). Wzrost ten był częściowo spowodowany pojawieniem się zjadliwego szczepu grupy C, tj. serotypu 2a, którego obecność stwierdzono wcześniej w Kanadzie. Wzrost liczby zachorowań stwierdzono również w innych krajach europejskich. Wysoką zapadalność zanotowano w Irlandii (7,1), Islandii (6,0), Szkocji (5,5), Holandii (3,3) i Irlandii Północnej (3,1). Wysokie liczby zachorowań i zgonów z powodu zakażeń meningokokowych grupy serologicznej C występują w Europie wśród dzieci w pierwszych 2–3 latach życia oraz wśród młodzieży kilkunastoletniej – w granicach od 12

do 20 roku życia, zwłaszcza w grupie wieku 15–19 lat. Dane te przedstawia tabela I. Śmiertelność wynosi od 7% do blisko 20%.

Liczby zachorowań i zapadalność na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w Polsce według województw w latach 1998–2003 przedstawiono w tabeli II. Liczby zachorowań wahały się w Polsce od 131 do 76 rocznie, a zapadalność od 0,34 do 0,20 wykazując tendencję zniżkową. Stosunkowo wysoką zapadalność notowano w województwie świętokrzyskim, a niską w województwie opolskim. Od 2003 roku rozpoczęto rejestrację posocznicy meningokokowych. W 2003 roku zanotowano 28 takich przypadków.

W tabeli III przedstawiono grupy serologiczne *Neisseria meningitidis*, jakie w latach 1997–2002 izolowano w Ośrodku Referencyjnym do spraw Diagnostyki Bakteryjnych Za-

Tabela I. Zachorowania spowodowane meningokokami w wybranych 18 krajach europejskich, USA i Australii w roku 1997/1998. Liczby zachorowań i zapadalność w stosunku rocznym.

Table I. Meningococcal diseases in 18 European Countries, USA and Australia in 1997/1998. Number of cases and incidence rate.

Kraj	Przypadki rejestrowane		Przypadki potwierdzone laboratoryjnie	
	liczba zachorowań	zapadalność	liczba zachorowań	zapadalność
Austria	.	.	94	1.2
Belgia	.	.	238	2.3
Dania	199	3.8	147	.
Anglia i Walia	.	.	2045	2.3
Finlandia	.	.	29	.
Francja	.	.	338	0.6
Niemcy	.	.	361	0.5
Grecja	166	1.6	107	1.0
Islandia	.	.	21	6.0
Holandia	505	3.3	526	3.3
Irlandia Pn.	.	.	30	3.1
Norwegia	.	.	100	2.4
Portugalia	67	1.4	.	.
Republika Irlandii	.	.	328	7.1
Szkocja	.	.	301	5.5
Hiszpania	.	.	644	1.4
Szwecja	53	0.6	.	.
Szwajcaria	.	.	67	.
Europa	.	.	5523	1.5
USA	.	.	3246	1.0
Australia	.	.	323	.

Tabela II. Meningokokowe zapalenie opon mózgowych i lub mózgu w Polsce w latach 1998–2002. Liczba zachorowań i zapadalność na 100 000 ludności wg województw

Table II. Meningococcal meningitis and encephalitis in the years 1998–2002 in Poland. Number of cases and incidence rate.

Województwo	1998		1999		2000		2001		2002		2003*	
	liczba zachorowań	zapadalność	liczba zachorowań	zapadalność	Liczba zachorowań	zapadalność	liczba zachorowań	zapadalność	liczba zachorowań	zapadalność	liczba zachorowań	zapadalność
Polska	131	0,34	126	0,33	110	0,28	106	0,27	90	0,23	76	0,20
Dolnośląskie	7	0,23	4	0,13	5	0,17	3	0,10	1	0,03	5	0,17
Kujawsko-pomorskie	7	0,33	9	0,43	6	0,29	3	0,14	6	0,29	5	0,24
Lubelskie	6	0,27	9	0,40	9	0,40	2	0,09	2	0,09	4	0,18
Lubuskie	5	0,49	6	0,59	2	0,20	–	–	–	–	3	0,30
Łódzkie	8	0,30	6	0,23	8	0,30	12	0,45	6	0,23	5	0,19
Małopolskie	4	0,12	4	0,12	8	0,25	7	0,22	8	0,25	2	0,06
Mazowieckie	28	0,55	16	0,32	17	0,34	20	0,39	9	0,18	7	0,14
Opolskie	2	0,18	2	0,18	–	–	2	0,18	–	–	–	–
Podkarpackie	8	0,38	6	0,28	6	0,28	8	0,38	1	0,05	3	0,14
Podlaskie	4	0,33	3	0,25	8	0,65	2	0,16	2	0,16	3	0,25
Pomorskie	11	0,50	8	0,37	4	0,18	12	0,54	4	0,18	7	0,32
Śląskie	11	0,22	12	0,25	12	0,25	19	0,39	16	0,33	8	0,17
Świętokrzyskie	11	0,83	17	1,28	7	0,53	4	0,30	8	0,61	7	0,54
Warmińsko-mazurskie	8	0,55	10	0,68	5	0,34	6	0,41	6	0,41	2	0,14
Wielkopolskie	8	0,25	5	0,15	8	0,24	5	0,15	13	0,39	12	0,36
Zachodniopomorskie	3	0,17	9	0,52	5	0,29	1	0,06	8	0,46	3	0,18

* dane tymczasowe

każeń Ośrodkowego Układu Nerwowego. Z zestawienia wynika, że ponad 80% izolowanych w Polsce meningokoków należało do grupy B, 11,2% do grupy C. Odsetek izolowanych meningokoków z grupy C wzrósł do 31,4% w 2002 roku, a w pierwszej połowie 2003 roku wynosił już 43,8%. Pod tym względem sytuacja kształtuje się podobnie jak w Wielkiej Brytanii w latach dziewięćdziesiątych, lecz wydaje się, że na znacznie niższym poziomie zapadalności. Zachorowania spowodowane *Neisseria meningitidis* z grupy C w 2002 roku w 36,4% dotyczyły dzieci poniżej 5 roku życia, a wszystkie z wyjątkiem jednego przypadku dzieci i młodzieży do 17 roku życia.

Zarejestrowane w Polsce w latach 1998 – 2000 liczby zgonów z powodu chorób meningokokowych przedstawiono w tabeli IV. Liczba ta waha się od 6 w 2002 do 20 w 1999 ro-

Tabela III. Liczby i odsetki izolatów grup serologicznych *Neisseria meningitidis* odpowiedzialnych za zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w Polsce w latach 1997–2002

Table III. Serological groups of *Neisseria meningitidis* isolated from cases with meningitidis in Poland in the years 1997–2002

Rok	Grupy serologiczne				Razem
	B	C	W 135	Y	
1997	40 (88,9%)	4 (8,9%)	1 (2,2%)	–	45
1998	40 (88,9%)	5 (11,1%)	–	–	45
1999	47 (82,5%)	6, (10,5%)	4 (7,0%)	–	57
2000	33 (78,6%)	7 (16,7%)	2 (4,7%)	–	42
2001	28 (80,0%)	3 (8,6%)	3 (8,6%)	1 (2,8%)	35
2002	24 (68,6%)	11 (31,4%)	–	–	35
Razem	212 (81,9%)	36 (13,9%)	10 (3,9%)	1 (0,3%)	259

według A. Skoczyńskiej, M. Kadłubowskiego, W. Hryniewicz (5)

Tabela IV. Zapalenie wywołane dwoinką nagminnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych *Neisseria meningitidis* w Polsce. Zgony w latach 1998–2002*

Table IV. Death cases caused by *Neisseria meningitidis* in Poland in the years 1998–2002

Rok	1998	1999	2000	2001	2002
Razem (A39)	17	20	19	16	6
Zapalenie meningokokowe opon mózgowych (A39.0)	2	1	2	1	1
Zespół Waterhouse'a-Fridrichsena (A39.1)	4	7	4	5	3
Ostra posocznica meningokokowa (A39.2)	6	9	10	6	2
Przewlekła posocznica meningokokowa (A39.3)	–	1	1	–	–
Posocznica meningokokowa, nieokreślona (A39.4)	1	2	1	2	–
Meningokokowa choroba serca (A39.5)	–	–	–	–	–
Inne zakażenia meningokokowe (A39.8)	1	–	–	2	–
Zakażenia meningokokowe, nieokreślone (A39.9)	3	–	1	–	–

* Dane niepełne: w 1998 r. – 20,1% kart zgonów nie zawierało informacji o przyczynie, w 1999 r. – 2,3%, w 2000 r. – 0,5%. A w 2001 r. – 0

ku. Zgony dzieci w pierwszych 2 latach życia stanowiły: w 1997 r. – 68,4%, w 1998 r. – 35,3%, w 1999 r. – 50,0%; w 2000 r. – 36,8%, w 2001 r. – 56,3% – ogółu zgonów z chorób meningokokowych w tych latach.

2. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA SZCZEPIONEK PRZECIW ZAKAŻENIOM MENINGOKOKOWYM I ICH STOSOWANIE

Pierwsze szczepionki meningokokowe zawierały liofilizowany wyciąg z polisacharydów antygeny otoczkowego grup serologicznych A, C, W 135, Y. Szczepionki meningokokowe z grupy serologicznej B wykazują niewielką skuteczność zarówno dla dzieci jak i dla dorosłych i nie są produkowane.

Polisacharydowe antygeny meningokoków grup serologicznych A, C, Y, W 135 nie powodują odporności przeciw meningokokom z grupy B. W niektórych endemicznych krajach, grupa serologiczna B powoduje najwięcej zachorowań ze wszystkich grup serologicznych.

Obecnie produkowane i dostępne meningokokowe szczepionki polisacharydowe są bivalentne zawierają polisacharydy z grup serologicznych A, C, lub tetrawalentne, zawierające polisacharydy z grup serologicznych A, C, Y, W 135. Szczepionki są oczyszczone, stabilizowane i liofilizowane. Po podaniu szczepionek bivalentnych lub tetrawalentnych powstają przeciwciała w stosunku do poszczególnych grup serologicznych i utrzymują się niezależnie od siebie.

Szczepionki u dzieci powyżej 2 roku życia są skuteczne i bezpieczne, a niepożądane odczyny poszczepienne występują rzadko. Gorączka stwierdzana jest u 1–4% szczepionych. Nie obserwuje się różnic pod tym względem między szczepionkami bivalentnymi i tetrawalentnymi.

Szczepionki polisacharydowe przeciw meningokokom grupy A i C wykazują krótkotrwałą skuteczność u 85–100% dzieci powyżej 2 roku życia. Szczepionki monowalentne grupy serologicznej A podawane powtórnie niemowlętom i małym dzieciom powodują powstanie trwałej odporności. Natomiast szczepionki polisacharydowe meningokokowe grupy C, jak wyżej wspomniano, są nieskuteczne w stosunku do dzieci w wieku poniżej 2 lat, lecz zastosowane wówczas mogą okazać się skuteczne w starszym wieku. Przyczyna tej obserwacji nie jest znana. Odpowiedź serologiczna występuje po 10–14 dniach od szczepienia. U dzieci szkolnych i osób dorosłych pojedyncza dawka szczepionki przeciw meningokokom grupy A i C powoduje odporność trwającą co najmniej 3 lata. Natomiast u dzieci poniżej 4 roku życia utrzymuje się przez 2–3 lata.

Meningokokowe szczepionki polisacharydowe są zalecane do stosowania podczas epidemii chorób meningokokowych, wywołanych przez drobnoustroje z grup serologicznych występujących w szczepionkach. Przeprowadza się wówczas na dużą skalę uodpornianie zagrożonej ludności. Podczas epidemii wykonuje się również szczepienia przeciw zakażeniom meningokokowym z grupy A i C dzieci poniżej 2 roku życia nieskoniugowaną szczepionką polisacharydową, jeżeli jest niedostępna szczepionka skoniugowana.

Polisacharydowe szczepionki przeciw zakażeniom meningokokowym grupy A i C nie są stosowane w rutynowych programach uodporniania niemowląt. Problem stosowania dawek przypominających nie jest dostatecznie zbadany. Sugeruje się podawać dawkę przypominającą osobom z grup ryzyka, dzieciom szczepionym po raz pierwszy w wieku poniżej 4 lat, po upływie 2–3 lat od szczepienia, a dzieciom starszym i dorosłym po 3–5 latach. Nie produkuje się monowalentnych szczepionek przeciw meningokokom z grup serologicznych A i C.

Te niekorzystne cechy meningokokowych szczepionek polisacharydowych udało się pokonać dla grupy serologicznej C. Podobnie jak w przypadku *Haemophilus influenzae typ b* dokonano tego przez koniugację (sprzężenie) de-O acetylowanego polisacharydu grupy C *Neisseria meningitidis* z nośnikiem białkowym, jakim może być toksoid tężcowy lub toksyna błonicza pochodząca z nietoksycznych mutantów maczugowców błonicy (CRM₁₉₇). Taka szczepionka indukuje silną odpowiedź immunologiczną u dzieci poniżej 2 roku życia. Szczepionka ta jest dostępna w Europie, Kanadzie, Australii, Ameryce Łacińskiej i w Wielkiej Brytanii. Udowodniono jej skuteczność we wszystkich grupach wieku. Skoniugowane meningokokowe szczepionki grupy C są zalecane do włączenia do programu uodparniania w wieku dziecięcym.

Immunogenność szczepionki była i jest przedmiotem ponad sześciu zakończonych i jednego trwającego badania u dzieci w wieku powyżej drugiego miesiąca życia, młodzieży i dorosłych. Uzyskano wyniki wskazujące na dostatecznie wysoki wzrost miana specyficznych przeciwciał po szczepieniu w stosunku do grupy serologicznej C u 90% badanych. Wykazano, że szczepionka indukuje długo utrzymującą się odpowiedź immunologiczną i jest dobrze tolerowana, co czyni ją odpowiednią do szczepienia niemowląt, które ukończyły 2 miesiące życia, dzieci, młodzieży i dorosłych.

Polisacharyd meningokoków z grupy C powoduje powstanie grasiczo zależnej odpowiedzi serologicznej po zaszczepieniu antygenem skonjugowanym z nośnikiem białkowym. Szczepionki skonjugowane powodują powstanie podwyższonego poziomu przeciwciał otoczkowych w klasie IgG i komórek pamięci B. Niepożądane odczyny poszczepienne po szczepionce skonjugowanej występują rzadko i są ograniczone do bolesności i zaczerwienienia w miejscu iniekcji, utrzymujących się 1–2 dni.

Badania przeprowadzone w Wielkiej Brytanii, o czym mowa w następnych rozdziałach, potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność szczepionek skonjugowanych. Okres obserwacji jest jeszcze za krótki, aby można było wypowiedzieć się o pamięci immunologicznej i okresie ochrony w różnych grupach wieku. Aczkolwiek odnosząc się do posiadanych informacji o uodpornieniu przeciw zakażeniom *Haemophilus influenzae typ b* można sądzić, że skonjugowane szczepionki przeciw meningokokom będą powodować, po 3 dawkach podanych niemowlętom i po 1 dawce podanej starszym dzieciom i młodzieży, odporność utrzymującą się co najmniej 10 lat. Ponadto obserwuje się wysoką koncentrację przeciwciał śluzówkowych przeciw meningokokom z grupy C, co będzie uniemożliwiać kolonizację drobnoustrojów i umożliwiać powstawanie odporności zbiorowiskowej (herd immunity).

Przewiduje się, że w przyszłości będzie możliwe masowe stosowanie ulepszonych szczepionek przeciw meningokokom grup serologicznych A, B, C, Y, W 135 w ramach rutynowych programów szczepień w wieku dziecięcym, co wyeliminuje konieczność stosowania szczepionek w razie zagrożenia lub w czasie epidemii. Obecnie istnieje potrzeba przeprowadzenia bakteriologicznego surveillance występowania chorób powodowanych przez meningokoki z uwzględnieniem ich grup serologicznych – dotyczy to szczególnie krajów rozwijających się. Konieczne jest podjęcie badań skuteczności i bezpieczeństwa różnego typu szczepionek meningokokowych.

Według dotychczasowych informacji szczepionkę można stosować jednocześnie z dostną szczepionką przeciw poliomyelitis (OPV,) szczepionką tężcowo-błoniczą dla dorosłych (Td), szczepionką błoniczo-tężcową (DT), szczepionką błoniczo-tężcowo-krztuścową, zawierającą komponentę krztuśca pelnokomórkową (DTPw) lub acelularną (DTPa),

ze szczepionką skoniugowaną przeciw *Haemophilus influenzae typy b* (Hib) oraz ze skojarzoną szczepionką przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR) podawanych w oddzielnych iniekcjach w różne miejsca ciała. Nie wykazano nasilenia niepożądanych odczynów. Brak jest pełnej informacji o skuteczności i bezpieczeństwie podawania szczepionki jednocześnie z inaktywowaną szczepionką przeciw poliomyelitis (IPV), przeciw wzw B lub ze skoniugowaną szczepionką pneumokokową.

W Polsce w 2003 roku były zarejestrowane następujące szczepionki meningokokowe:

- Men A+C (polisacharydowa) AvP,
- NeisVac C (skoniugowana) Baxter;
- Meningitec (skoniugowana) Wyeth Lederle.

3. SZCZEPIENIA SZCZEPIONKĄ SKONIUGOWANĄ PRZECIW MENINGOKOKOM GRUPY SEROLOGICZNEJ C W WIELKIEJ BRYTANII W 1999 ROKU

Pod koniec XX wieku, sytuacja epidemiologiczna zakażeń meningokokowych, zwłaszcza grupy serologicznej C w Wielkiej Brytanii, uległa znacznemu pogorszeniu. W 1998 roku zanotowano 823 przypadki spowodowane przez meningokoki grupy C wśród 2418 wszystkich zakażeń meningokokowych (34%). Liczbę zachorowań spowodowanych przez meningokoki grupy C oszacowano w 1999 roku na 1500. Szczególnie wysokie liczby zachorowań, wyższe niż spowodowanych przez meningokoki z grupy B, wystąpiły wśród młodzieży w wieku 12–17 lat. Śmiertelność wynosiła 12,5%. Liczbę zgonów spowodowanych przez meningokoki z grupy C szacowano na 150 rocznie.

W tej sytuacji w Wielkiej Brytanii zdecydowano się na masowe szczepienie dzieci i młodzieży przeciw meningokokom grupy serologicznej C szczepionką skoniugowaną (MCC). Użyto 3 rodzaje szczepionek – dwu szczepionek skoniugowanych z nietoksyczną pochodną toksyny błoniczej nietoksycznych mutantów maczugowców błonicy CRM₁₉₇ i trzecią – z toksoidem tężcowym. Niemowlętom w wieku 2, 3 i 4 miesiące podawano 3 dawki szczepionki w odstępach miesięcznych jednocześnie ze szczepieniem przeciw *Haemophilus influenzae typ b* i szczepionką DTP. W wieku od 5 do 23 miesiąca część dzieci była szczepiona jeden raz, a część dwa razy, a od 24 miesiąca życia do 17 lat stosowano 1 dawkę szczepionki. Szczepienie przeprowadzono w okresie od listopada 1999 roku do jesieni 2000 roku. Liczbę osób do zaszczepienia oszacowano na 1,5 miliona. Trzykrotnie zaszczepiono 87,0% niemowląt w wieku 2, 3 i 4 miesiące; 82,2% niemowląt w wieku 5 do 12 miesięcy, 85,5% dzieci w wieku od 12 miesięcy do 2 lata – 85,5%, w wieku 2–4 lat – 77,4%. Zaszczepiono powyżej 85% starszych dzieci. Dzieci do lat 5 były szczepione przez lekarzy rodzinnych, a dzieci i młodzież w wieku 5–17 lat – w szkołach.

Niepożądane odczyny poszczepienne występowały rzadko i były na ogół łagodne. Ograniczały się do bólu głowy i odczynów miejscowych. Reakcje alergiczne występowały z częstością 1 na 500 000 dawek.

Przeprowadzone szczepienia miały istotny wpływ na poprawę sytuacji epidemiologicznej zakażeń wywołanych przez meningokoki grupy serologicznej C w Wielkiej Brytanii. Porównanie liczby zachorowań w okresie od czerwca 1998 do kwietnia 1999 roku (537 przypadków) z podobnym okresem w latach 2000 i 2001 wykazuje spadek zachorowań o 81%. Najniższy spadek (64%) zanotowano wśród dzieci w grupie wieku 5–9 lat.

Wśród szczepionych zanotowano 29 zachorowań. Spośród nich u 14 zachorowanie wystąpiło w okresie do 10 dni od szczepienia, to jest wtedy, kiedy odporność nie mogła się

jeszcze wytworzyć. Pozostałe 14 przypadków potwierdzonych i 1 prawdopodobny uznać można za zachorowanie osób, które powinny były być uodpornione. Skuteczność szczepień różniła się w zależności od wieku i wynosiła przeciętnie 85%. Oszacowano, że dzieci młodsze od 1 roku należy szczepić co najmniej dwukrotnie.

Przeprowadzona ocena szczepień przeciw zakażeniom meningokokowym grupy serologicznej C w Wielkiej Brytanii w 1999 roku doprowadziła do sformułowania wniosku, że zdobyte doświadczenia mogą służyć jako model wdrażania do stosowania polisacharydowych skoniugowanych szczepionek meningokokowych grup serologicznych A, Y, W 135.

4. STANOWISKO ŚWIATOWEJ ORGANIZACJI ZDROWIA DOTYCZĄCE SZCZEPIONEK I SZCZEPIEŃ PRZECIW MENINGOKOKOM

Wyeksponować należy następujące stwierdzenia, które można uważać za wnioski wpływające z sytuacji epidemiologicznej i aktualnych możliwości zapobiegania i zwalczania zakażeń meningokokowych:

- polisacharydowe szczepionki meningokokowe zarówno biwalentne (grupy serologiczne A, C) jak i tetrawalentne (grupy serologiczne A, C, Y, W 135) są bezpieczne i dostatecznie immunogenne dla dorosłych i dla dzieci starszych od 2 lat;
- szczepionki te są względnie tanie, zwłaszcza w porównaniu ze szczepionką skoniugowaną przeciw meningokokom z grupy serologicznej C;
- szczepionka przeciw meningokokom z grupy A dla wytworzenia odpowiedniej odporności i immunologicznej pamięci u niemowląt i małych dzieci wymaga podania dwu dawek. Co najmniej 4 dawki szczepionki są niezbędne dla utrzymania odporności przez 5 lat. Postępowanie takie nie zostało dostatecznie udokumentowane zarówno co do skuteczności jak i bezpieczeństwa;
- epidemicznie szerzące się zachorowania spowodowane przez meningokoki dotyczą zwykle określonych grup wieku, dla których szczepionki te mogą być nieskuteczne. Mimo to zaleca się stosowanie polisacharydowych szczepionek grup serologicznych A i C, lub A, C, Y, W 135 podczas epidemii chorób wywołanych przez meningokoki;
- podczas epidemii szczepionki te powinny być stosowane również dzieciom poniżej 2 roku życia;
- jeżeli zachorowania występują u dzieci młodszych od 2 lat i powodowane są przez meningokoki z grupy serologicznej C zaleca się stosowanie skoniugowanej szczepionki meningokokowej grupy serologicznej C;
- na terenach, gdzie występują epidemie zachorowań wywołanych przez meningokoki, wskazane jest posiadanie odpowiednio wysokiej rezerwy szczepionek. W razie epidemii mogą być trudności uzyskania niezbędnej liczby dawek szczepionki;
- nie jest udowodnione istnienie odporności zbiorowiskowej (herd immunity) związanej ze stosowaniem szczepionek polisacharydowych. Dlatego istotne jest zaszczepienie wszystkich osób z grup ryzyka;
- konieczny jest bakteriologiczny surveillance zachorowań, zwłaszcza podczas epidemii, dla dokładnego określenia grup serologicznych meningokoków powodujących zachorowania;
- poza epidemiami szczepionki meningokokowe powinny być stosowane osobom z grup szczególnie wysokiego ryzyka, jak np. podróżującym do rejonów epidemicznych, żołnierzom w niektórych jednostkach wojskowych oraz osobom z immunolo-

- giczną predyspozycją do chorób meningokokowych np. osobom z uszkodzeniem odporności;
- okres odporności po podaniu 1 dawki szczepionki meningokokowej grupy A i C wzrasta wraz z wiekiem. Dzieci szczepione w wieku 4 lat i więcej są uodpornione na okres kilku lat. Odporność ta obniża się ogół po upływie 3 lat;
 - od 1999 roku jest dostępna skoniugowana szczepionka przeciw meningokokom grupy C. Udowodniono np. w Wielkiej Brytanii, że jest ona bezpieczna i wysoce skuteczna. W przeciwieństwie do szczepionki nieskoniugowanej uodparnia ona niemowlęta szczepione w 2, 3 i 4 miesiącu życia. Szczepionka nie interferuje z innymi szczepionkami stosowanymi w tym wieku. Powstająca odporność utrzymuje się kilka lat. Dlatego skoniugowana szczepionka meningokokowa grupy C powinna być włączona do programu szczepień w tych krajach, gdzie choroby spowodowane tym patogenem stanowią problem zdrowia publicznego wśród najmłodszych dzieci. Wśród starszych dzieci i młodzieży odporność można uzyskać przez podanie jednej dawki szczepionki, a nawet przez podanie szczepionki nieskoniugowanej przeciw meningokokom grupy A i C;
 - trwają prace nad uzyskaniem i oceną skuteczności i bezpieczeństwa skoniugowanej szczepionki meningokokowej grupy A a także grup Y i W 135. Takie szczepionki, jak można się spodziewać, będą bardziej skuteczne. W szczególności u niemowląt będą redukować nosicielstwo meningokoków w jamie nosowo-gardłowej i odporność będzie utrzymywać się znacznie dłużej. Szczepionki skoniugowane są jednak znacznie droższe i ograniczają możliwość ich użycia w wielu krajach, gdzie choroby meningokokowe często występują. Można przewidywać, że cena szczepionki skoniugowanej będzie wzrastać. Dlatego Światowa Organizacja Zdrowia inicjuje i popiera badania nad stosowaniem meningokokowych szczepionek nieskoniugowanych w różnych sytuacjach epidemicznych.
 - konieczne jest również podjęcie badań nad skuteczną szczepionką przeciw *Neisseria meningitidis* grupy serologicznej B.

W Magdzik

BACTERIAL MENINGITIS WITH SPECIAL REFERENCE TO CASES CAUSED
BY *NEISSERIA MENINGITIDIS*. PROPHYLACTIC MEASURES

SUMMARY

Meningitis caused by *Neisseria meningitidis* is one of the most frequent and most serious, with fatal rate between few up to 20%. Majority of cases are caused by *Neisseria meningitidis* of serological groups A, B, C, as well as Y and W 135.

Vaccination is the most effective prophylactic measure against meningococcal meningitidis. Polysaccharide, not conjugated vaccines against *Neisseria meningitidis* serological groups A, C, W 135, Y effective for children over 2 years old, adolescents and adults as well as vaccine against serogroup C conjugated with protein carrier, effective for children over 2 months of life, adolescents and adults are used. Conjugated vaccine against serological group C was used in 1998/1999 in Great Britain in the mass vaccination of infants in 2, 3, 4 months of life, children and adolescents up to 17.

In Poland as well as in other European countries serological group B is an etiological factor of majority of cases caused by *Neisseria meningitidis*. Intensive studies are performed in the field on effective, safety, cheap vaccine against all serological groups of *Neisseria meningitidis*.

PIŚMIENNICTWO

1. Baxter Bio Science. Polisacharydowa konjugowana szczepionka przeciwko meningokokom grupy C. Informacje przeznaczone dla lekarzy i farmaceutów.
2. Handford S, Ramsay M, Fox A. Epidemiology of invasive meningococcal disease in the European Union 1999–2001 the need for conjugate Men C vaccine. Materiał informacyjny Komisji Europejskiej DG Sanco S 12. 3256.19. (2001 ICVG 4 – 015).
3. Meningococcal Vaccine. W: Red Book. 26th ed. American Academy of Pediatrics 2003;434–6.
4. Meningococcal vaccines: polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines. *Weekly Epid Rec* 2002;40:331–9.
5. Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK. A success story. *Vaccine*. 20/2002/S58–S67. Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
6. The Merck Manual. Drugie wydanie polskie. Urban i Partner 2001,1693–1701.
7. Państwowy Zakład Higieny, Ministerstwo Zdrowia, Główny Inspektorat Sanitarny Biuletyn. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w latach 1998–2002.
8. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D i in. Ability of 3 Different Meningococcal C Conjugate Vaccines to Induce Immunologic Memory after a Single Dose in UK. Toddlers Concise Communication. *J Infect Dis* 2001;183:160–3.
9. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D i in. Evaluation of De-O-Acetylated Meningococcal C Polysaccharide-tetanus Toxoid Conjugate vaccine in Infancy. Reactogenicity, Immunogenicity, Immunologic Priming and Bacterial Activity against O-Acetylated and De-O-Acetylated Serogroup C Strains. *Infection and Immunity* 2001;69:2378–82.
10. Skoczyńska A, Kadłubowski M, Hryniewicz W. Wzrost liczby wykrywanych w Polsce zakażeń wywołanych przez szczepy *Neisseria meningitidis* należące do grupy C. Meldunek 7/B/03 o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatruciach związkami chemicznymi str. 3–4.
11. Zieliński A. Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych bakteryjne W: Zakażenia i zarażenia człowieka pod redakcją W. Magdzika i D. Naruszewicz-Lesiuk, Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2001;539–45.

Otrzymano: 18.12.2003 r.

Adres autora:

Wiesław Magdzik
Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny
ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa