

Anna Nogawka,¹ Igor Jatulewicz²

¹ Studentka IV roku Biotechnologii, Wydział Matematyczno-Przyrodniczy, Akademia im. Jana Długosza, 42-201 Częstochowa, Armii Krajowej 13/15, Polska; e-mail: ania-nogawka@wp.pl;

² Katedra Zoologii i Ekologii Zwierząt, Instytut Chemii, Ochrony Środowiska i Biotechnologii, Akademia im. Jana Długosza, 42-201 Częstochowa, Armii Krajowej 13/15, Polska; e-mail: i.jatulewicz@ajd.czest.pl

Typy szczepionek i skuteczność szczepień ochronnych wykorzystywanych w profilaktyce zakażeń *Streptococcus pneumoniae*

Streszczenie

Zakażenia pneumokokowe stanowią istotny problem zdrowotny, zwłaszcza u małych dzieci, pacjentów z grupy ryzyka i osób starszych. W artykule omówiono profilaktykę choroby pneumokokowej za pomocą szczepionek: polisacharydowej i skoniugowanej. Praca zawiera również informacje odnośnie ich skuteczności w różnych grupach wiekowych i ryzyka, a także aktualne wskazania do stosowania tych szczepionek.

Słowa kluczowe: pneumokoki; polisacharydowa szczepionka pneumokokowa; skoniugowana szczepionka pneumokokowa; zakażenia *Streptococcus pneumoniae*; profilaktyka

Wstęp

Zakażenia wywoływane przez drobnoustroje z gatunku *Streptococcus pneumoniae* są obecnie bardzo ważnym problemem zdrowotnym i terapeutycznym wszystkich grup wiekowych na całym świecie. Przez to, że są szeroko rozpowszechnione, przyczyniają się do licznych wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji. Pneumokoki to istotne klinicznie ludzkie patogeny, które posiadają szeroki wachlarz czynników zjadliwości.^[1] Są to mikroorganizmy kolonizujące górne drogi oddechowe, przyczyniające się do powstawania zarówno zakażeń inwazyjnych (z krwiopochodnym rozsiewem bakterii) jak i zlokalizowanych (umiejscowionych).^[2] Do zakażenia tymi patogenami dochodzi drogą kropelkową, w przypadku bezpośredniego kontaktu z osobą chorą lub z nosicielem.^[3]

W ostatnim czasie leczenie zakażeń pneumokokowych staje się coraz większym wyzwaniem dla służby zdrowia. Zwiększająca się liczba osób ze schorzeniami wywołanymi przez pneumokoki, jak i narastanie ich odporności na antybiotyki, wymagają poszukiwania nowoczesnych działań profilaktycznych.

Obecnie skutecznym sposobem wykorzystywanym w profilaktyce zakażeń pneumokokowych są szczepienia ochronne, których celem jest zmniejszanie ryzyka występo-

wania inwazyjnych chorób pneumokokowych jak i stymulacja odpowiednich mechanizmów układu odpornościowego w przypadku zakażenia. Szczepienia ochronne należą do najważniejszych osiągnięć medycyny, toteż ciągle ich doskonalenie jest kluczową strategią w immunoprofilaktyce.

Cel, skuteczność i bezpieczeństwo szczepień ochronnych

Szczepienia ochronne są sposobem uodparniania organizmu, opierającym się na podaniu człowiekowi preparatu zwanego szczepionką. To tani i jednocześnie skuteczny sposób zapobiegania chorobom zakaźnym. Szczepionka to produkt biologiczny zawierający substancje zdolne do wywołania procesów immunologicznych, warunkujących powstanie odporności organizmu bez wywoływania działań toksycznych.^[4] Biorąc pod uwagę skuteczność szczepionki, należy mieć świadomość, że zależy ona zarówno od rodzaju i dawki antygeny, jak i od stanu układu odpornościowego szczepionej osoby. Badania kliniczne rozwinęły się na niespotykane wysoką skalę, a sposób ich prowadzenia i wnikliwa analiza wyników dostarczają niezwykle wartościowych informacji, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowych szczepionek. Dzięki wprowadzeniu szczepień ochronnych zmniejszona została zapadalność na różnego typu zakażenia bakteryjne i wirusowe, które są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Bezpieczeństwo szczepień ochronnych staje się priorytetem dla wytwórców szczepionek, a stałe podnoszenie jego poziomu jest nadrzędnym celem wakcynologii.^[4]

Poddając się szczepieniu, jesteśmy nieco narażeni na wystąpienie niepożądanych reakcji organizmu na podawany preparat tj.: odczyny lub powikłania poszczepienne.^[5] Mimo, że przeprowadzanie szczepień ochronnych niesie ze sobą ryzyko wystąpienia takich powikłań, to należy mieć świadomość tego, że na pewno częstotliwość ich występowania nie dorówna zagrożeniu, na jakie narażony jest człowiek nie poddany stosownej immunizacji. To właśnie szczepienia są skuteczną bronią w zwalczaniu i zapobieganiu chorobom zakaźnym i to one pozwalają przygotować nasz organizm do konfrontacji z patogenami.

Patogeneza i objawy kliniczne zakażeń wywołanych *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae wywołuje wiele zespołów klinicznych w zależności od miejsca zakażenia i stanowi najczęstszą przyczynę bakteryjnych zakażeń inwazyjnych, zarówno u dzieci jak i u osób w podeszłym wieku. Zakażenia inwazyjne to takie, w których bakteria przedostaje się do krwi lub innego miejsca, gdzie w prawidłowych fizjologicznie warunkach nie występuje.^[6] Pneumokoki są odpowiedzialne również za zakażenia zlokalizowane – zwykle nie powodujące wysiewu do krwi.^[7] Przykłady zakażeń inwazyjnych i zlokalizowanych przedstawia Tabela 1.

Zjadliwość szczepów uwarunkowana jest głównie polisacharydową otoczką, która zabezpiecza pneumokoki przed skutkami reakcji obronnej gospodarza – głównie przed fagocytozą.^[1] Na podstawie różnic w antygenowej budowie otoczki zidentyfikowano około 90 typów serologicznych, z których co najmniej 15 bierze udział w wywoływaniu zakażeń inwazyjnych zarówno u dzieci jak i u dorosłych.^[3]

Tabela 1. Częste umiejscowienie zakażeń pneumokokowych.^[2]

| Choroba umiejscowiona | Choroba inwazyjna |
|---|---|
| zapalenie ucha środkowego zapalenie zatok przynosowych zapalenie płuc zapalenie spojówek | bakteriemia / posocznica zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych zapalenie stawów / zapalenie kości i szpiku powikłane zapalenie płuc |

Zakażenia pneumokokowe, w tym inwazyjne, najczęściej występują u dzieci, które nie ukończyły 2-go roku życia oraz u osób w wieku powyżej 65 lat. Szczególnie narażeni na choroby pneumokokowe są pacjenci z tzw. „grupy ryzyka”. Są to pacjenci z asplenią – czynnościowym bądź anatomicznym brakiem śledziony; pacjenci po przebytej splenektomii – częściowym lub całkowitym usunięciu śledziony, a także pacjenci z cukrzycą, chorobami nowotworowymi, zespołem nerczycowym oraz osoby z implantem ślimakowym.^[7] Postać kliniczna choroby, zdolność jej wywoływania, jak i postępowanie dotyczące leczenia i jej zapobiegania są mocno zróżnicowane i zależne od serotypu paciorkowców, stanu układu immunologicznego gospodarza oraz jego innych mechanizmów obronnych.^[8]

Typy szczepionek stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych

Bakterie *Streptococcus pneumoniae* po raz pierwszy zostały wyizolowane i zidentyfikowane przez francuskiego naukowca Ludwika Pasteura w 1881 roku. Do tej pory nie udało się niestety otrzymać szczepionki, która nadałaby odporność na wszystkie znane serotypy tego patogenu.^[9]

W zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym, stosuje się obecnie 2 grupy szczepionek: szczepionki polisacharydowe lub skoniugowane. W 1983 roku wprowadzono stosowaną do dziś 23-walentną polisacharydową szczepionkę, a w lutym 2000 roku wprowadzona została szczepionka skoniugowana zawierająca wielocukry 7 serotypów bakterii połączonych z białkiem nośnikowym.^[10] Obie szczepionki zdecydowanie różnią się sposobem podawania, immunogennością, skutecznością działania, ceną oraz wskazaniem dotyczącymi ich zastosowania.^[11]

Szczepionki polisacharydowe PPV (*Pneumococcal Polisaccharide Vaccine*)

Przeciw zakażeniom wywoływanym przez pneumokoki zarejestrowana jest polisacharydowa szczepionka, występująca w postaci 2 identycznych pod względem zawartości preparatów: *Pneumo 23* firmy Sanofi-Pasteur i *Pneumovax 23* firmy Merck Sharp & Dohme.^[7] Rekomendowana jest przede wszystkim do immunizacji osób dorosłych oraz dzieci > 2 r.ż., należących do grupy ryzyka. Jest preparatem stosunkowo tanim w porównaniu ze szczepionkami skoniugowanymi. Niestety w przypadku dzieci, które nie ukończyły 2 r.ż. preparat nie wykazuje oczekiwanej skuteczności, ponieważ ich układ immunologiczny w tak młodym wieku jest niedojrzały. Podstawowym składnikiem omawianej szczepionki są wielocukry pochodzące z bakteryjnych otoczek dwudziestu trzech serotypów, odpowiedzialnych za powstawanie najgroźniejszych zakażeń.^[9] Są to wysoko oczyszczone

antygeny polisacharydowe następujących serotypów: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Wymienione serotypy odpowiedzialne są za powstawanie ok. 90% inwazyjnych zakażeń wywołanych bakterią *Streptococcus pneumoniae*.^[12] Wywnioskowano, że szczepionka polisacharydowa nie eliminuje nosicielstwa, ponieważ po jej wprowadzeniu nie zauważono spadku częstości nosicielstwa u zaszczepionych osób.^[7] Polisacharydowe szczepionki wykazują natomiast sporą skuteczność w przypadkach pneumokokowego zapalenia płuc. Obniżając częstotliwość zapadalności na te schorzenia, ograniczają powstawanie niebezpiecznych powikłań, skracają również czas i koszty związane z leczeniem, z późniejszą rehabilitacją, czy badaniami diagnostycznymi, a także zapobiegają utracie zdrowia i kondycji z powodu choroby.^[6]

Szczepionki skoniugowane PCV (*Pneumococcal Conjugate Vaccine*)

Szczepionki skoniugowane są szczepionkami nowej generacji, stworzonymi z myślą o najmłodszej części naszej populacji.

Obecnie powszechnie stosuje się siedmiowalentną skoniugowaną szczepionkę pneumokokową (PCV7) *Prevenar*, produkowaną przez firmę Wyeth.^[2] Preparat zawiera następujące serotypy: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, których dobór oparty jest na wynikach serii badań epidemiologicznych, pozwalających wyodrębnić właśnie te, które są najczęstszą przyczyną zakażeń.^[13] Szczepionka jest immunogenna w pierwszych miesiącach życia człowieka i prowadzi do powstania wysokiego stężenia przeciwciał, trwałej reakcji humoralnej jak i indukcji długotrwałej pamięci immunologicznej podczas podawania dawek przypominających.^[2] Szczepienie tym preparatem zaleca się dzieciom poniżej 24 m-ca życia oraz u dzieci w wieku 2–5 lat, znajdujących się w grupie wysokiego ryzyka.^[7]

Kolejnym przykładem szczepionki skoniugowanej jest dziesięciowalentna szczepionka (PHiDCV-10) o handlowej nazwie *Synflorix* wyprodukowana przez firmę Glaxo-SmithKline. Szczepionka ta zawiera otoczkowe antygeny polisacharydowe następujących serotypów: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F.^[17] Dzięki dodatkowym trzem serotypom (1, 5, 7F) preparat ma skuteczniej chronić przed inwazyjnymi chorobami pneumokokowymi (IChP). Szczepionka może być stosowana u dzieci od 6 tyg. do końca 2 r.ż., a szczepienie powinno być przeprowadzone zgodnie z zaleceniami w zależności od wieku dziecka.^[12]

Inną szczepionką pneumokokową należącą do grupy skoniugowanych, jest trzynastowalentna szczepionka (PCV13), produkt firmy Wyeth, tzw.: *Prevenar 13*. W skład preparatu *Prevenar 13* wchodzi serotypy zastosowane uprzednio w szczepionce *Prevenar* (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i 6 dodatkowych: 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A. Opisany preparat zaleca się do czynnego uodparniania przeciwko chorobom inwazyjnym, ostremu zapaleniu ucha środkowego jak i zapaleniom płuc wywoływanym przez *S. pneumoniae* u dzieci od 6 tyg. do 5 r.ż.^[14]

Schematy mieszane: PCV I PPV

Porównując ze sobą szczepionki polisacharydowe i skoniugowane można zauważyć szereg różnic, z których główne przedstawione są w Tabeli 2. Ze względu na ograniczoną

Tabela 2. Porównanie szczepionek przeciwko pneumokokom.^[2]

| | PCV7 | PPV23 |
|----------------------------------|-------------|--------------|
| serotypy | 7 | 23 |
| rekrutacja limfocytów | tak | nie |
| immunogenność < 2 r.ż. | tak | nie |
| dawka przypominająca | tak | nie |
| trwale uodpornienie | tak | nie |

skuteczność polisacharydowej szczepionki (PPV23), zaczęto prowadzić badania nad tym, czy podanie obu szczepionek pacjentom z grupy zwiększonego ryzyka będzie skuteczniejsze.

Podawanie szczepionek PPV23 i PCV7 w schematach mieszanych pacjentom jest praktykowanym sposobem immunizacji. W zależności od wieku pacjenta poddanego szczepieniu można tego dokonać w dwojaki sposób:^[11]

- PPV po PCV – szczepienie takie wykonuje się dzieciom z grupy ryzyka w wieku 3–5 lat. Zaleca się w pierwszej kolejności podać szczepionkę skoniugowaną (PCV7), a następnie z dwumiesięcznym odstępem szczepionkę PPV23.
- PCV po PPV – ten schemat stosuje się w przypadku dzieci z grupy ryzyka w wieku 2–5 lat, którym w przeszłości została podana szczepionka PPV23. W tym wypadku podaje się jedną dawkę szczepionki PCV7 w terminie nie wcześniejszym jak 6–8 tyg. po poprzedniej szczepionce. Czynność ma na celu poprawę pamięci immunologicznej.

Skuteczność i efekty szczepień

Wprowadzenie do masowego użytku polisacharydowych i skoniugowanych szczepionek przynosi szereg zdrowotnych i ekonomicznych korzyści.

Skuteczność kliniczna polisacharydowej szczepionki PPV została wykazana w wielu badaniach. W badaniach fińskich i australijskich stwierdzono, że odpowiedź poszczepienna na zawarte w preparacie serotypy jest dosyć zróżnicowana, ponieważ dobrą odpowiedź zaobserwowano wobec serotypów: 3, 4, 8 i 9N, znacznie słabszą wobec serotypów: 12, 14, 23F i 6A, a szczególnie niedostateczną w przypadku serotypów: 6B i 19F.^[11] Profilaktyczne zastosowania szczepionki polisacharydowej ma wpływ na ograniczenie występowania inwazyjnych zakażeń pneumokokowych (IChP). Skuteczność szczepionki polisacharydowej została oszacowana przez Cochrane Library w 2007 roku. Analizie poddano skuteczność szczepionki zarówno w grupie osób zdrowych jak i osób z grupy ryzyka. Wykazano wówczas, że szczepienie zapobiega IChP ze skutecznością 74%. Szczepionki polisacharydowe nie wpływają natomiast na odporność zbiorowiskową ani na nosicielstwo.^[15] Skuteczność szczepień polisacharydową szczepionką PPV oceniono również dzięki przeprowadzonym badaniom EVAN65, którym zostały poddane osoby powyżej 65 r.ż.. Badania wykazały 45% skuteczność w zapobieganiu tego typu zakażeniom, a także wyka-

Tabela 3. Wpływ szczepionki PCV7.^[2]

| Zdarzenie kliniczne | Wynik |
|---------------------------------|---------------------------------|
| Choroba inwazyjna | Zmniejszenie częstości o ~90% |
| Choroba inwazyjna przez kontakt | Zmniejszenie częstości o ~25% |
| Zapalenie płuc | Zmniejszenie częstości o ~10% |
| Zapalenie ucha środkowego | Zmniejszenie częstości o ~5-10% |
| Leczenie antybiotykami | Zmniejszenie częstości o ~5-10% |

zały zmniejszenie ryzyka śmierci o 59%. W przypadku dzieci uczęszczających do przedszkola (3–5 r.ż.) szczepienia PPV nie cechują się wymaganą efektywnością.^[11]

Wyniki jednej z analiz skuteczności szczepionek skoniugowanych potwierdziły, że po wprowadzeniu szczepień tymi preparatami, zapadalność na IChP znacząco się zmniejszyła, zarówno w populacji dzieci jak i osób dorosłych. Dane na temat wpływu szczepionki na zapobieganie zakażeniom robią imponujące wrażenie (Tabela 3). Szczepionka zmniejszyła także częstość występowania szczepów antybiotykoopornych, izolowanych od chorych na IChP. Siedmiowalentna szczepionka skoniugowana (PCV7), w znacznym stopniu zapobiega zakażeniom inwazyjnym wywołanym przez zawarte w niej serotypy pneumokoków.^[16] Coraz to nowsze badania stale wykazują, że częstość występowania choroby inwazyjnej na przestrzeni czasu u osób szczepionych uległa znacznemu zmniejszeniu.^[2]

Zakończenie

Szczepienia przeciwko pneumokokom wykazują dużą skuteczność w zapobieganiu zakażeniom, wywoływanym przez serotypy polisacharydowej otoczki pneumokokowej, które zawarte są w proponowanych szczepionkach. Skuteczność ta potwierdza się we wszystkich grupach wiekowych, a także w grupie osób zwiększonego ryzyka. Należy mieć świadomość tego, że ewentualna hospitalizacja osób niepoddanych immunoprofilaktycznemu działaniu szczepionki, znacznie bardziej obciąży budżet niż wykonanie zalecanych szczepień. Z ww. względów, szczepienia powinny być zalecane i szeroko rekomendowane przez lekarzy i specjalistów. Dostępne na rynku szczepionki: polisacharydowe i skoniugowane rekomendowane są zarówno w immunoprofilaktyce osób dorosłych jak i dzieci, ponieważ mają one wpływ na ograniczenie występowania inwazyjnych zakażeń pneumokokowych, które są główną przyczyną śmiertelności.

Literatura

- [1] Nowosiad M., Gierdys-Kalemba S., *Postępy Mikrobiologii*, **2008**, 47, 3.
- [2] Durbin W.J., *Pediatrics Po Dyplomie*, **2005**, 9, 6.
- [3] Baker C.J., *Choroby zakaźne u dzieci*, PZWL, Warszawa, **2010**.
- [4] Gołąb J., Jakóbiak M., Lasek W., Stokłosa T., *Immunologia*, PWN, Warszawa, **2010**.
- [5] Kowalska-Dupłaga K., Rudkowski Z., *Medycyna praktyczna-online*, **2007**.
- [6] Duszczyk E., Talarek E., *Zakażenia*, **2008**, 4.

- [7] Duszczyk E., Talarek E., *Zakażenia*, **2007**, 6.
- [8] Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A., *Choroby zakaźne i pasożytnicze – epidemiologia i profilaktyka*, Alfa Medica Press, Bielsko-Biała, **2004**.
- [9] Izdebski R., *Postępy Mikrobiologii*, **2005**, 44.
- [10] Doboszyńska A., *Medycyna po Dyplomie*, **2009**, 18.
- [11] Szenborn L., *Zakażenia*, **2007**, 1.
- [12] Duszczyk E., Talarek E., *Zakażenia*, **2009**, 2.
- [13] Albrecht P., Kotowska M., Patrzalek M., *Pediatrica Polska*, **2009**, 84.
- [14] Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia, *Standardy Medyczne/Pediatrica*, **2010**, 7.
- [15] Bernatowska E. i wsp., *Nowa Medycyna*, **2009**, 2.
- [16] Wysocki J., *Medycyna Praktyczna – Pediatrica*, **2007**, 2.
- [17] Albrecht P., Bernatowska E., Dobrzańska A., Grzesiowski P., Hryniewicz W., Konior R., Patrzalek M., Radzikowski A., Szenborn L., Wysocki J., *Pediatrica Polska*, **2007**, 82.

Anna Nogawka,¹ Igor Jatulewicz²

¹ *Studentka IV roku Biotechnologii, Wydział Matematyczno-Przyrodniczy, Akademia im. Jana Długosza, 42-201 Częstochowa, Armii Krajowej 13/15, Polska; e-mail: ania-nogawka@wp.pl;*

² *Katedra Zoologii i Ekologii Zwierząt, Instytut Chemii, Ochrony Środowiska i Biotechnologii, Akademia im. Jana Długosza, 42-201 Częstochowa, Armii Krajowej 13/15, Polska; e-mail: i.jatulewicz@ajd.czest.pl*

Types of vaccines and effectiveness of immunization used in the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections

Abstract

Pneumococcal infections pose an important health problem, especially to young children, patients at high risk and elderly people. In the article we discuss a prophylaxis of pneumococcal disease with polysaccharide vaccines and conjugated vaccines. This report contains information on their effectiveness in various age and risk groups, and current recommendations for vaccination.

Keywords: Pneumococci; Pneumococcal Polysaccharide Vaccine; Pneumococcal Conjugate Vaccine; *Streptococcus pneumoniae* infections; prophylaxis