

*Wiesława Janaszek, Teresa Wysokińska*

## SZCZEPIONKI POLISACHARYDOWE

### I. SZCZEPIONKI PNEUMOKOKOWE

Zakład Badania Surowic i Szczepionek Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. *D. Rymkiewicz*

*W pracy przedstawiono sytuację epidemiologiczną zakażeń wywołanych przez Streptococcus pneumoniae. Omówiono rodzaje szczepionek pneumokokowych stosowanych na świecie oraz dostępnych w Polsce, zwracając szczególną uwagę na ich skuteczność i bezpieczeństwo.*

W ostatnich latach ponownie wzrosło zainteresowanie profilaktyką zakażeń pneumokokowych i meningokokowych. W zaplanowanym na 1995 rok przez Światową Organizację Zdrowia programie badań szczepionek i ich zastosowań, dużo uwagi poświęcono szczepionkom pneumokokowym i meningokokowym, a szczególnie opracowaniu nowych skoniugowanych preparatów skutecznie chroniących przed zakażeniami wywoływanymi przez te drobnoustroje (37).

Celem pierwszej części pracy jest zebranie danych o obecnie stosowanych szczepionkach przeciw pneumokokom oraz badań prowadzonych nad ich ulepszeniem, ewentualnie wprowadzeniem nowych preparatów.

### EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ WYWOŁYWANYCH PRZEZ *S. PNEUMONIAE*

Pneumokoki są częścią normalnej flory bakteryjnej układu oddechowego człowieka (5, 6), jednakże wywołują również liczne choroby. Patogeneza zachorowań wywołanych przez te drobnoustroje nie jest całkowicie wyjaśniona.

Najczęstszą chorobą wywołaną przez pneumokoki jest płatowe zapalenie płuc, stanowiące 40-80% wszystkich przypadków bakteryjnego zapalenia płuc. Choroba szerzy się drogą kropelkową, przy czym źródłem zakażenia jest chory człowiek, rzadziej nosiciel (4, 40).

Okres wylegania wynosi około 1-3 dni, choroba ma przebieg ostry. Zapalenie płuc ma szczególnie ciężki przebieg u dzieci, niemowląt i ludzi starych, połączony z wysoką gorączką, dusznościami, kaszlem a nawet drgawkami. U dorosłych przebieg choroby jest łagodniejszy. Śmiertelność chorych hospitalizowanych wynosi od 2 do 10%.

*Streptococcus pneumoniae* może wywoływać także zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie ucha środkowego, zatok, stawów, rogówki, opłucnej oraz bakteriemię (10, 12, 25, 26, 27, 38). Śmiertelność z powodu posocznicy lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych jest wysoka (do 20%). Zachorowania wywołane przez *S. pneumoniae* występują na całym świecie, przy czym najczęściej w klimacie umiarkowanym (26). We Francji notuje się co roku około 125 000 zachorowań o etiologii pneumokokowej i około 9 700 zgonów. W Stanach Zjednoczonych pneumokoki powodują 10-25% wszystkich zapaleń płuc a liczba zgonów wynosi rocznie około 40 000 (11, 14). W krajach rozwijających się zarówno zapadalność jak i śmiertelność jest znacznie wyższa niż w krajach rozwiniętych (4).

W Polsce brak jest dokładnych danych o częstości zakażeń spowodowanych przez *Streptococcus pneumoniae* ponieważ zachorowania te nie podlegają obowiązkowemu zgłaszaniu i rejestracji.

### CHARAKTERYSTYKA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

*Streptococcus pneumoniae* zwany pneumokokiem lub dwoinką zapalenia płuc jest Gram-dodatnim paciorkowcem alfa-hemolizującym, posiadającym wielocukrową otoczkę.

Różnice biochemiczne w budowie wielocukrów otoczkowych pneumokoków pozwoliły wydzielić 84 odrębne serotypy (22, 31).

Do najczęściej występujących w zakażeniach u osób dorosłych należą głównie serotypy: 4, 1, 14, 3, 12, 6, 18, 9, 19, 23. U dzieci zakażenia wywoływane są głównie przez serotypy: 19, 23, 14, 3, 6, 1.

Polisacharyd otoczkowy jest antygenem grasiczo-niezależnym, który pierwotnie zapoczątkowuje reakcję limfocytów B. Somatyczna część dwoinki zapalenia płuc zawiera białko M, które jest swoiste dla każdego typu oraz węglowodan C, który jest wspólny dla całego gatunku.

### SZCZEPIONKI PNEUMOKOKOWE

Szczepionka przeciw pneumokokom została opracowana po raz pierwszy przez *Wrighta* w 1914 r. (22, 31). Szczepionką tą uodporniano górników pracujących w kopalniach złota w Południowej Afryce. Był to preparat nieoczyszczony, przygotowany z całych komórek. *Wright* uważał swój preparat za bardzo skuteczny ale nie zostało to potwierdzone przez innych badaczy.

Następne szczepionki były już przygotowane z komponenty wielocukrowej pneumokoków. *Francis* i *Fenton* w 1930 r. wykazali, że szczepionki takie są bezpieczne i skuteczne (31). W skład pierwszych szczepionek wchodziły wielocukry wyizolowane z dwóch serotypów pneumokoków (19). Potem stale zwiększano ich liczbę w celu wzmocnienia immunogenności szczepionki (3, 35). *Francis* i *Felton* wykazali, że szczepionki te były skuteczne i indukowały powstawanie przeciwciał o wysokim mianie u osób uodpornianych (7, 9, 31).

Po tych próbach zainteresowanie szczepionkami gwałtownie spadło, nastąpiła bowiem era sulfonamidów i antybiotyków, na które pneumokoki były wrażliwe. Leki

powyższe okazały się bardzo skuteczne w leczeniu chorób wywołanych przez te drobnoustroje. Dopiero w latach 60-tych, kiedy stwierdzono powstawanie szczepów opornych na sulfonamidy i antybiotyki (13, 20, 34) i w związku z tym stale rosnącą śmiertelność, szczególnie wśród ludzi starszych, znowu wzrosło zainteresowanie szczepionkami pneumokokowymi (29).

W 1977 r. licencję uzyskała szczepionka zawierająca 50 mcg wielocukru każdego z 14 wybranych serotypów pneumokoków (6, 22, 31). Wybrane serotypy powodowały w USA około 70% wszystkich przypadków bakteriemii oraz zapalenia opon mózgowych wywołanych pneumokokami. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że u wielu pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka odpowiedź na szczepionkę była słaba, natomiast szczepionka niewątpliwie była bardzo skuteczna w niektórych grupach szczepionych osób (np. młodych górników z kopalni złota). Z badań przeprowadzonych przez *Shapiro* i *Clemens* wynikało, że skuteczność szczepionki wynosiła 67% (32).

Po przeprowadzeniu szeregu dalszych badań, w 1983 r. licencję uzyskała szczepionka składająca się z wielocukrów wyizolowanych z 23 wybranych serotypów pneumokoków (po 25 mcg każdego wielocukru) (31, 40). W skład tej szczepionki weszły serotypy, które były przyczyną więcej niż 90% uogólnionych infekcji pneumokokowych w USA.

## IMMUNOGENNOŚĆ SZCZEPIONEK PNEUMOKOKOWYCH

Stwierdzono, że szczepionka zawierająca wielocukry otoczkowe pochodzące z 23 serotypów pneumokoków indukuje więcej niż 2-krotny wzrost miana przeciwciał u zdrowych dorosłych osób (24, 25, 29, 31). Taki poziom przeciwciał skierowanych przeciw różnym serotypom utrzymuje się przez pięć lat a nawet dłużej (21). U osób starszych stwierdzono również zwiększony poziom przeciwciał po szczepieniu, ale istniały dosyć duże różnice w odpowiedzi na poszczególne serotypy zwłaszcza zależne od płci (8, 15, 17, 18, 34).

Osoby z uszkodzonym układem odpornościowym na ogół odpowiadały dobrze, chociaż notowano niekiedy nagły spadek poziomu przeciwciał. W takiej sytuacji zalecano podawanie dawki przypominającej (31). Do tej pory nie jest całkowicie jasne jaki minimalny poziom przeciwciał zapewnia ochronę przed zakażeniem pneumokokowym. Istnieją sugestie, że stężenie 300 mcg/ml azotu typowo specyficznego przeciwciała jest poziomem ochronnym (31). Szczepionka pneumokokowa jest słabo immunogenna dla dzieci poniżej 2 lat, dlatego że antygeny wielocukrowe wchodzące w skład tej szczepionki są antygenami grasiczo-niezależnymi rozpoznawanymi tylko przez limfocyty B. B-komórkowa odpowiedź immunologiczna jest niedojrzała u niemowląt poniżej 18 miesiąca życia, w związku z tym skuteczność ochronna takich szczepionek jest niewystarczająca w tej grupie wieku. Konieczne jest zatem opracowanie nowego, bardziej skutecznego preparatu.

Najprościej byłoby, tak jak to zrobiono w przypadku szczepionki przeciw *Haemophilus influenzae* typu b, skoniugować wielocukier pneumokokowy z nośnikiem białkowym (39). Jest to jednak sprawa dość trudna, ponieważ wymaga odrębnego koniugowania poszczególnych wielocukrów ze specyficznym białkiem. Zbyt duża

zawartość białka w tak przygotowanej szczepionce mogłaby powodować niekorzystne odczyny poszczepienne.

Dlatego też liczba wielocukrów z poszczególnych serotypów wchodzących w skład szczepionki musiałaby być ograniczona do najwyżej kilku, o których wiadomo, że najczęściej wywołują pewien typ zakażeń. Pewnym wyjściem z sytuacji mogłoby być wyprodukowanie szczepionki skoniugowanej, przygotowanej z wybranych serotypów powodujących jeden konkretny objaw zakażenia np. bakterię, występującą najczęściej u dzieci. Natomiast szczepionka przeznaczona dla osób starszych mogłaby zawierać serotypy odpowiedzialne za choroby układowe (np. kolagenozy).

W ostatnich latach przeprowadzano badania dotyczące uzyskania szczepionek antyidiotypowych przeciw zakażeniom wywołanym przez pneumokoki (23).

## BEZPIECZEŃSTWO SZCZEPIONEK PNEUMOKOKOWYCH

Obserwowane reakcje kliniczne na szczepionkę przeciw pneumokokom były na ogół umiarkowane i zwykle ograniczały się do zaczerwienienia, obrzmienia i bólu w miejscu szczepienia. U około 40% szczepionych dzieci obserwowano niewielkie podwyższenie temperatury i ból głowy. Objawy te znikaly po około 5 dniach od szczepienia (30, 31).

Silniejsze odczyny poszczepienne mogą wystąpić u osób rewakcynowanych, co uzależnione jest od stężenia w ich surowicach przeciwciał antypneumokokowych przed szczepieniem (36).

Szczepionka pneumokokowa może być bezpiecznie podawana jednocześnie ze szczepionką przeciw grypową oraz innymi szczepionkami polisacharydowymi (2).

## SZCZEPIONKI PRODUKOWANE I STOSOWANE NA ŚWIECIE ORAZ DOSTĘPNE NA POLSKIM RYNKU

Aktualnie produkowane są następujące pneumokokowe szczepionki polisacharydowe:

- szczepionka pod nazwą Moriarix 17-valent wytwarzana przez belgijską firmę SmithKline Beecham,
- szczepionka Imovax Pneumo 23 wytwarzana przez francuską firmę Pasteur Merieux,
- szczepionka Pneumovax przygotowywana przez amerykańską firmę Merck Sharp, Dohme.

W Polsce do tej pory nie zarejestrowano żadnej szczepionki pneumokokowej.

Obecnie w trakcie rejestracji znajduje się szczepionka Pneumovax 23 produkowana przez firmę Merck Sharp Dohme.

Wg danych pochodzących z Zakładu Bakteriologii PZH spectrum antygenów zawartych w tej szczepionce pokrywa 82,4% szczepów wykrytych u nosicieli i 60,2% szczepów wyizolowanych od osób chorych w Polsce.

Jest to płynna, szczepionka składająca się z 23 wielocukrów pochodzących od pneumokoków różnych serotypów, po 25 mcg każdego rodzaju. Szczepienie obejmuje podanie jednej dawki szczepiennej w objętości 0,5 ml, domięśniowo lub podskórnice.

Szczepionka zalecana jest dla:

- 1) osób w wieku powyżej 65 lat,
- 2) dzieci powyżej 2 roku życia,
- 3) osób dorosłych z grupy podwyższonego ryzyka: przewlekłe choroby serca, płuc, cukrzyca, choroba alkoholowa, anemia sierpowata, zespół nerczycowy, choroba Hodgkina, niedobory odpornościowe (1, 16, 28),
- 4) osób po zabiegu usunięcia śledziony.

Szczepionka nie jest uwzględniona w kalendarzu szczepień. Po zarejestrowaniu będzie ona dostępna odpłatnie w aptekach.

W. Janaszek, T. Wysokińska

## POLISACCHARIDE VACCINES. I. PNEUMOCOCCAL VACCINES

### SUMMARY

Epidemiological situation of *Streptococcus pneumoniae* infections was described. Pneumococcal vaccines used all over the world and available in Poland were discussed according to their efficacy and safety.

### PIŚMIENNICTWO

1. Addiego J.E., Amman A.J., Schiffman G. i wsp.: Lancet 1980, 2, 450. - 2. Ambrosino D.M., Siber G.R.: J. Infect. Dis., 1986, 154, 893. - 3. Amman A.J., Addiego J., Wara D.W. i wsp.: N.Engl. J. Med., 1977, 297, 17. - 4. Austrian R.: Preventive Medicine, 1974, 3, 443. - 5. Austrian R.: Pneumococcal Infections, Harrison Principles of Internal Medicine ed. M.M. Wintrobe, New York, 1974, 766. - 6. Austrian R.: J. Infect. Dis., 1975, 131, 4. - 7. Austrian R.: The Role of Immunological Factors in Infections, ed. R.F. Beens, E.G. Basset, Raven Press, New York, 1976. - 8. Austrian R.: J. Inf. Dis., 1977, 136, suppl. - 9. Austrian R., Douglas R., Schiffman G. i wsp.: Trans. Assoc. Am. Physicians, 1976, 89, 184. - 10. Austrian R., Gold J.: Ann. Intern. Med., 1964, 80, 759.
11. Bolan G., Broome L.V., Facklam R.R. i wsp.: Ann. Intern. Med., 1986, 104, 1.
- 12. Burman A., Norrby R., Trollfors B.: Rev. Inf. Dis., 1985, 7, 133. - 13. Center for Disease Control, Multiple Antibiotic Resistance of Pneumococci. MMWR, 1977, 26, 285. - 14. Centers for Disease Control: Recommendation of the Immunisation Practices Advisory Committee (ACIP). Pneumococcal Vaccine-Usage. USA, MMWR, 1984, 33, 273. - 15. Douglas R.M., Paton J.C., Duncan S.J. i wsp.: J. Inf. Dis., 1983, 148, 13. - 16. Friedman E.A., Beyer M.M., Hirsh S.R. i wsp.: YAMA, 1980, 224, 2310. - 17. Giebink G.S.: Pediatr. Infect. Dis., 1985, 4, 343. - 18. Giebink G.S., Foker J.E., Kim I. i wsp.: J. Inf. Dis., 1980, 141, 404. - 19. Heidelberger M., Dilapsi M., Siegel M. i wsp.: Lancet, 1987, 1, 671. - 20. Jacobs M.R., Koornhoff H.J., Robins-Browne R.N.: N. Engl. J. Med., 1978, 299, 735.
21. Kraus C., Fisher S., Ansorg R. i wsp.: Med. Microbiol. Immunol., 1985, 174, 51. - 22. Makela H., Kayhty H., Takola A.K.: Vaccines Recent Trends and Progress, 1991, 215, 121. - 23. Mc Namara M.K., Ward R.E., Kohler H.: Science, 1984, 226, 1325. - 24. Mufson M.A., Hughey D., Lydick F.: J. Inf. Dis., 1985, 151, 749. - 25. Mufson M.A., Krause H.E., Schiffman G. i wsp.: Am. J. Med. Sci., 1987, 293, 279. - 26. Powars D., Overtuf G., Weiss J. i wsp.: YAMA, 1981, 245, 1839. - 27. Riley J.D., Douglas R.M.: Rev. Inf. Dis., 1981, 3, 233. - 28. Rytel M.W., Dailey M.P., Schiffman G.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1986, 182, 468. - 29. Schiffman G., Douglas R.M., Bonner M.J.: J. Immunol. Methods, 1980, 33, 133. - 30. Sell S.H., Wright P.F., Vaughan W.K.: Rev. Infect. Dis., 1981, 3, suppl.

31. *Shapiro E.D.*: Vaccine and Immunotherapy, Pergamon Press, 1991, 127. – 32. *Shapiro E.D., Clemens J.D.*: Ann. Intern. Med., 1984, 101, 325. – 33. *Simberkoff M.S., Lukaszewski M., Cross AS.* i wsp.: J. Inf. Dis., 1986, 153, 78. – 34. *Sloyer J.L., Ploussard J.H., Karr L.J.* i wsp.: Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1980, 68, 351. – 35. *Smith P., Oberholzer D., Hayden-Smith S.* i wsp.: YAMA, 1977, 238, 24. – 36. *Uhl G., Faber J., Moench T.* i wsp.: N. Engl. J. Med., 1978, 300, 1318. – 37. Weekly Epid. Record, WHO, 1995, 1. – 38. *Woodhead M.A., Mac Farlane J.T., MacCraven J.S.*: Lancet, 1987, 1, 671. – 39. *Wysokińska T., Janaszek W.*: Przeg. Epid., 1994, XLVIII, 1-2, 39. – 40. *Wysokińska T., Żabicka J.*: Szczepionki i Immunoglobuliny, Informator, Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne, Kraków, 1994, 116.

Adres: Zakład Badania Surowic i Szczepionek, Państwowy Zakład Higieny,  
00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24