

*Teresa Wysokińska, Wiesława Janaszek*

## SZCZEPIONKI POLISACHARYDOWE.

### II. SZCZEPIONKI MENINGOKOKOWE

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

*Pierwsza część pracy została poświęcona szczepionkom polisacharydowym chroniącym przed zakażeniami wywoływanymi przez *S. pneumoniae* (20). W tej części pracy przedstawiono sytuację epidemiologiczną zakażeń wywoływanych przez meningokoki. Omówiono szczepionki przeciw zakażeniom wywołanym przez te drobnoustroje, kładąc szczególny nacisk na ich skuteczność i bezpieczeństwo.*

## EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ MENINGOKOKOWYCH

Choroby wywoływane przez meningokoki są dosyć rozpowszechnione. W okresach w przybliżeniu co 10 lat występują duże epidemie wywołane najczęściej przez meningokoki z grupy A i B, rzadziej C, Y i W135 (13, 17, 30, 34). Zakażenie następuje drogą kropelkową, a okres wylęgania wynosi 2-4 dni. Objawy kliniczne są zróżnicowane, od lekkiego zapalenia nosogardła do posocznicy, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i ciężkiego zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Najwięcej zachorowań stwierdza się u dzieci w wieku od 6 miesięcy do roku, tzn. w okresie, kiedy poziom przeciwciał otrzymanych od matki jest najniższy.

Stwierdzono, że połowa zachorowań wywoływanych przez meningokoki na terenie Północnej Ameryki i Europy jest powodowana przez meningokoki grupy B. Meningokoki grupy Y i W135 są przyczyną znacznie mniejszej liczby zachorowań, natomiast drobnoustroje z grup H, I, K, L, X, Z są najmniej groźne, bardzo rzadko stając się przyczyną chorób (15, 16). Śmiertelność związana z chorobami wywołanymi przez meningokoki waha się w granicach od 4% do 15%, ale niekiedy dochodzi do 50% (28, 30).

## CHARAKTERYSTYKA *NEISSERIA MENINGITIDIS*

*Neisseria meningitidis* jest tlenowym, Gram-ujemnym meningokokiem, który może występować w formie otoczkowej i bezotoczkowej. W skład otoczki, podobnie jak u pneumokoków, wchodzi wielocukry, na podstawie których można dokonać

podziału na grupy serologiczne. Do tej pory wyizolowano dwanaście grup serologicznych, przy czym najczęściej występujące to A, B, C, Y, W135, 29E, H, I, K, L, X, Z (7, 11, 15, 16). Wszystkie polisacharydy otoczkowe zostały dokładnie zdefiniowane pod względem chemicznym i strukturalnym. Obecność otoczki jest ważnym czynnikiem warunkującym wirulencję drobnoustroju.

Istotnym wydaje się fakt, że spośród pięciu patogennych serotypów otoczkowych u czterech wykryto kwas N-acetylneuraminowy. Kwas ten znany jest jako czynnik obniżający alternatywny proces aktywacji komplementu.

Dalszych podziałów meningokoków można dokonać na podstawie antygenowej specyficzności dwóch białek: białka zewnętrznej błony komórkowej (outer membrane protein-OMP) i lipopolisacharydu (LPS) (23, 26, 29).

## SZCZEPIONKI MENINGOKOKOWE

Pierwsze próby w uodparnianiu przeciw chorobom meningokokowym podjęli w 1912 roku *Sophian i Black* (30). Szczepionka składała się z całych komórek *N. meningitidis* inaktywowanych za pomocą ciepła lub fenolu. Szczepionki takie były jednak nieskuteczne, głównie z powodu tego, że antygen, ze względu na jego wysoką reaktogenność, nie mógł być podany w dużych dawkach.

Po wprowadzeniu do leczenia sulfonamidów i antybiotyków, przez dłuższy czas nie interesowano się szczepionką przeciw meningokokom. Jednakże w 1963 roku wybuchły dwie epidemie wywołane przez sulfonamido-oporne meningokoki grupy B.

Pojawienie się opornych na sulfonamidy i antybiotyki szczepów spowodowało ponowny wzrost zainteresowania szczepionką.

Wykorzystując wyniki badań *Kabata i Gotschlicka* opracowano pierwszą skuteczną szczepionkę przygotowaną z wielocukrów grupy A i C meningokoków (15, 16). Szczepionki te, składające się z oczyszczonych otoczkowych wielocukrów, miały właściwości immunogenne i były dobrze tolerowane (4). Od 1984 roku produkowane są też szczepionki A-C-W135 (12, 18, 19, 24).

Nadal istnieją trudności z otrzymaniem szczepionki przeciw meningokokom typu B (20, 31). Wszystkie próby kończyły się fiaskiem – szczepionka nie miała właściwości immunogennych. *Finne i wsp.* (10) przypuszczali, że przyczyną tego jest obecność w szczepionce typu B oligosacharydów o identycznym składzie, jakie występują w tkance mózgowej, nerkach, sercu i tkance mięśniowej ludzi. Na skutek tego, ludzki system immunologiczny nie rozpoznaje tych oligosacharydów jako obcych, konsekwencją tego może być natomiast autoimmunizacja.

Próby uzyskania szczepionek meningokokowych typu B prowadzone były w trzech kierunkach:

- zwiększenia immunogenności wielocukru otoczkowego
- wykorzystania jako szczepionki białka zewnętrznej błony komórkowej OMP (outer membrane protein) serotypu B
- stosowanie lipopolisacharydu (LPS) lub połączenia LPS i OMP jako szczepionki.

Zwiększenie immunogenności wielocukru próbowano uzyskać poprzez koniugowanie go z OMP. Badania kliniczne wykazały słusność tego postępowania. Stwier-

dzano wzrost poziomu przeciwciał po szczepieniu, jednakże było to zjawisko krótkotrwałe. *Jenkins* i *Lugowski* próbowali zwiększyć immunogenność wielocukru przez łączenie go z toksoidem tężcowym, ale próby te były niezadowolające (22, 31).

Podjęto również próby zmiany wielocukru za pomocą chemicznej modyfikacji. *Jenkins* usuwał grupy N-acetylowe z wielocukru i zastępował je grupami N-propionylowymi. Ta struktura była następnie kowalentnie wiązana z toksoidem tężcowym. U myszy szczepionych takim koniugatem stwierdzono wyższy poziom przeciwciał klasy IgG reagujących krzyżowo z wielocukrem. Stwierdzono jakby dwa rodzaje przeciwciał – jedne reagowały z wielocukrem B, drugie – nie. Te, które reagowały, były odpowiedzialne za bakteriobójczą aktywność. Obserwacje te wymagają przeprowadzenia szerszych badań.

Przez prawie 10 lat prowadzone są próby uzyskania szczepionki typu B zawierającej białko błony komórkowej OMP, pochodzące z meningokoków typu B. Wyniki były zachęcające, szczególnie kiedy do takiej szczepionki dodawano lipopolisacharyd (LPS). Całość adsorbowano na wodorotlenku glinu. Największym problemem było to, że szczepionka taka nie była skuteczna dla wszystkich typów meningokoków grupy B (wewnątrz tej grupy identyfikowano 13 różnych serotypów).

Ponadto *Jenninger* i wsp (30) przygotowali szczepionkę, w skład której wchodził LPS. Lipopolisacharydy pochodzące z pięciu serotypów skoniugowane zostały z toksoidem tężcowym. Po podaniu takiej szczepionki królikom stwierdzono indukcję poziomu przeciwciał. Autorzy próbowali połączyć LPS z OMP, nie stwierdzono jednak zwiększenia immunogenności w porównaniu ze szczepionką przygotowaną z samego LPS. Dodatkowym problemem jest tu bezpieczeństwo szczepionek przygotowanych z LPS.

Przeprowadzono również próby nad zastosowaniem szczepionek zawierających białkowe antygeny powierzchniowe, które występują u wszystkich patogennych meningokoków. Jednym z ważniejszych jest antygen H8, odkryty w 1984 roku przez *Cannona*. Jest to lipoproteina, która składa się głównie z alaniny, proliny i kwasu glutaminowego. Antygen ten wykazywał dobre właściwości immunogenne, stwierdzono jednak brak bakteriobójczych i ochronnych właściwości przeciwciał anty H8, co poddaje w wątpliwość stosowanie tego antygeny jako szczepionki (6).

Prowadzone są również prace nad zastosowaniem inżynierii genetycznej, w otrzymaniu szczepionki rekombinowanej (5).

Jak z przytoczonych informacji wynika, prace nad przygotowaniem szczepionki przeciw chorobom wywoływanych przez meningokoki są wielokierunkowe. Na pewno bardzo ważny jest tu wybór odpowiedniego nośnika, metoda koniugacji, dobranie optymalnego stosunku wielocukier-białko.

Obecnie prowadzone są próby skoniugowania wielocukrów pochodzących od meningokoków grupy A i C z białkiem OMP meningokoków grupy B. Tego rodzaju szczepionka została opracowana przez badaczy kubańskich (9, 25). Szczepionka ta zawiera białko pochodzące z kubańskich epidemicznych szczepów *N. meningitidis* grupy B z wielocukrem pochodzącym z meningokoków grupy C. Każda dawka szczepionki zawiera 50 mcg białka i 50 mcg wielocukru. Szczepionka jest adsorbowana na wodorotlenku glinu. Producenci zalecają dwukrotne, domięśniowe podanie szczepionki, w odstępie 6–8 tygodni. Z przeprowadzonych badań wynika, że szczepionka jest dosyć skuteczna, jeśli jest stosowana u starszych dzieci i osób

dorosłych. Prawdopodobnie nie jest ona skuteczna dla dzieci młodszych. Być może konieczne jest podanie dawki przypominającej. Wskazane są dalsze, rozszerzone badania tej szczepionki.

## SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO SZCZEPIONEK MENINGOKOKOWYCH

Badania wykazały, że skuteczność szczepionek meningokokowych stosowanych u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat wynosi około 90%. Dla dzieci młodszych zalecane są 2 dawki szczepionki (13), a niektórzy autorzy sugerują podawanie 3 lub 4 dawek (33). Czas trwania odporności poszczepiennej nie jest dokładnie znany. Badania przeprowadzone w grupie osób w wieku powyżej 2 lat wykazały, że uodpornianie szczepionką otrzymaną z meningokoków grupy A zapewnia ochronę na okres 1–3 lat (13). W przypadku szczepionki przeciw meningokokom grupy C – zarówno u dzieci jak i u dorosłych – obserwowano znacznie szybszy spadek poziomu przeciwciał w porównaniu z przeciwciałami dla meningokoków grupy A. Przeciwciała utrzymywały się w tym przypadku około roku lub nawet krócej.

Szczepionki meningokokowe należą do szczepionek bezpiecznych i dosyć dobrze tolerowanych. Uogólnione odczyny występują rzadko (0,4%). U małych dzieci może występować krótkotrwała gorączka. Odczyny miejscowe (zaczerwienienie, obrzmienie, ból w miejscu iniekcji) występują u około 10% szczepionych (1, 2, 33, 34).

## SZCZEPIONKI DOSTĘPNE NA RYNKU EUROPEJSKIM

Obecnie dostępne są następujące szczepionki meningokokowe:

- szczepionka monowalentna przygotowana z wielocukru meningokoków grupy A
- szczepionka monowalentna przygotowana z wielocukru meningokoków grupy C
- szczepionka biwalentna zawierająca wielocukier grupy A i C
- szczepionka cztero-walentna zawierająca wielocukier grupy A + C + W135 + Y (5).

Szczepionki te produkowane są przez firmę Pasteur Merieux i SmithKline Beecham.

W Polsce nie zarejestrowano dotychczas żadnej szczepionki przeciw meningokokom. Podjęcie decyzji wprowadzenia masowych szczepień powinno wynikać z oceny zapadalności na danym terenie. Przy zapadalności poniżej 1/100 000 uważa się, że szczepienia nie są konieczne. Przy zapadalności sięgającej 100/100 000, zaleca się podjęcie czynnego uodporniania. Zapadalność w Polsce jest stosunkowo niska. Od 1980 r. zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii meningokokowej stanowiły 4–8% ogółu rejestrowanych ropnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych. Co roku zgłaszano 250–416 zachorowań, w tym około 70–85% potwierdzonych badaniem mikroskopowym lub izolacją *N. meningitidis* z płynu mózgowo-rdzeniowego. Większość zachorowań występowała wśród dzieci w wieku 0–4 lata (71%), w tym 42% dotyczyło niemowląt. Śmiertelność w meningokokowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych wynosiła 7,9% (34).

T. Wysokińska, W. Janaszek

## MENINGOCOCCAL VACCINES

### SUMMARY

A short history of vaccinations and troubles connected with preparation of vaccine effective in preventing serogroup B meningococcal diseases was described. Different kinds of meningococcal vaccines used all over the world and epidemiological situation in Poland was also discussed.

### PIŚMIENNICTWO

1. *Andre F.E., Sáfary A., Karakano V.* i wsp.: *Med. Trop.*, 1983, 43, 201. – 2. *Artenstein M.S., Gold R., Zimmerly J.G.* i wsp.: *N. Engl. J. Med.*, 1970, 282, 417. – 3. *Baker C.J., Griffiths J.M.*: *Pediatrics*, 1983, 71, 923. – 4. *Bhattacharjee A.K., Moran E.E., Zollinger W.D.*: *Can. J. Microbiol.*, 1990, 36, 117. – 5. *Bialy H.*: *Biotechnology*, 1987, 5, 661. – 6. *Black J.R., Black W.J., Cannon J.G.*: *J. Inf. Dis.*, 1985, 151, 650. – 7. *Broud D.D., Griffiths J.M., Baker C.J.*: *J. Inf. Dis.*, 1979, 140, 465. – 8. Centers for Disease Control: *MMWR*, 1985, 255, 259. – 9. *Escola J.*: *J. Biol.*, 1994, 22, 323. – 10. *Finne J., Leinonen M., Makela P.H.*: *Lancet*, 1983, i, 355.
11. *Frash C.E., Chapman S.S.*: *J. Inf. Dis.*, 1953, 125, 149. – 12. *Frash C.E., Peppler M.S.*: *Infect. Immun.*, 1982, 37, 271. – 13. *Galazka A.*: *Bull WHO*, 1982, 60. – 14. *Goldschneider J., Golschlich E.C.*: *J. Exp. Med.*, 1969, 129, 1307. – 15. *Gotschlich E.C., Lin T.Y., Artenstein M.S.*: *J. Exp. Med.*, 1969, 129, 1349. – 16. *Gotschlich E.C., Lin T.Y., Artenstein M.S.*: *J. Exp. Med.*, 1969, 130, 1509. – 17. *Greenwod B.M., Wali S.S.*: *Lancet*, 1980, i, 729. – 18. *Hankins W.A., Gwaltney J.M., Hendley J.O.* i wsp.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1982, 169, 54. – 19. *Hitchcock P.J., Boslego J., Joiner K.A.* i wsp.: *Antonie van Leeuwenhoek J. Microbiol.*, 1987, 53, 509. – 20. *Janaszek W., Wysokińska T.*: *Przeg. Epid.*, 1996, 50, 1–2, 49.
21. *Jarvis G.A., Vedros N.A.*: *Infect. Immun.*, 1987, 55, 174. – 22. *Jennings H.J., Lugowski C.*: *J. Immunol.*, 1981, 127, 1011. – 23. *Kardymowicz B., Rymkiewicz D.*: *Przeg. Epid.*, 1980, 34, 2. – 24. *Lifely M.R., Moreno C.*: *Lancet*, 1986, 1, 214. – 25. *Morales J.C., Camargo M.C., Barbarosa M.A.*: *Lancet*, 1992, 340, 8827. – 26. *Poolman J.T., Lind J., Jonsdottir i wsp.*: *Lancet*, 1986, 2, 555. – 27. *Reingold A., L., Broome C.V., Hightower A.* i wsp.: *Lancet*, 1985, 114. – 28. *Schleck W.F., Ward I.I., Bard J.D.* i wsp.: *JAMA*, 1985, 253, 1749. – 29. *Strittmater W., Hitchcock P.J.*: *J. Exp. Med.*, 1986, 164, 2038. – 30. *Vaccines-Recent Trends and Progress.* Edited by *G. Gregoriachis, A.C. Allison, G. Poste.*: 1990, 215, 127.
31. *Wendell D., Zollinger W.D.*: *Meningococcal meningitidis. Vaccines and Immunotherapy*, Pergamon Press, 1991, 113. – 32. *Wyle F.A., Artenstein M.S., Brandt B.* i wsp.: *J. Infect. Dis.*, 1972, 126. – 33. *Zollinger W.D., Boslego J.W., Brandt B.* i wsp.: *Antonie van Leeuwenhoek, J. Microbiol.*, 1985, 52, 225. – 34. *Żabicka J., Wysokińska T.*: *Szczepionki i Immunoglobuliny.* Informator. Red. *W. Magdzik*, I Wydanie „Vesalius”, 1994, 112.

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