

Monika Zawadka, Anna Lutyńska

## IMMUNOGENNOŚĆ I ODCZYNOWOŚĆ BEZKOMÓRKOWYCH SZCZEPIONEK PRZECIW KRZTUŚCOWI PRZEZNACZONYCH DLA MŁODZIEŻY I OSÓB DOROSŁYCH

### IMMUNOGENICITY AND REACTOGENICITY OF ACELLULAR PERTUSSIS VACCINES INTENDED FOR ADOLESCENT AND ADULTS

Zakład Badania Surowic i Szczepionek Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

#### STRESZCZENIE

Pomimo wysokiego poziomu zaszczepienia niemowląt i małych dzieci, od połowy lat 90-tych w Polsce obserwuje się wzrost zachorowań na krztusiec, szczególnie w grupie młodzieży i osób dorosłych. Zastosowanie bezkomórkowych szczepionek przeciw krztuścowi o obniżonej zawartości antygenów krztuścowych u młodzieży oraz osób dorosłych może pozwolić na przedłużenie czasu odporności na zachorowanie. Celem pracy było przedstawienie wyników badań immunogenności i odczynowości szczepionek przeciw krztuścowi o obniżonej zawartości antygenów, stosowanych w różnych grupach wieku.

**Słowa kluczowe:** *krztusiec, szczepionka bezkomórkowa, uodparnianie młodzieży i osób dorosłych, skuteczność i odczynowość*

#### ABSTRACT

Although high immunization status against pertussis maintained in neonates and children, the increase in pertussis cases has been observed in Poland since 1990-ies, especially in adolescent and adults. Wide use of pertussis acellular vaccines intended for adolescents and adult's immunization might prolong immunity against pertussis. The goal of the work was to present current view of immunogenicity and reactogenicity of those pertussis vaccines in different age groups.

**Key words:** *pertussis, acellular vaccine, immunization adolescent and adults, efficacy and reactivity*

#### WSTĘP

Krztusiec jest ostrą chorobą zakaźną układu oddechowego, która obecnie poza małymi dziećmi coraz częściej występuje u młodzieży i osób dorosłych (1). Jest to spowodowane skróceniem czasu utrzymywania się odporności po podaniu ostatniej dawki szczepionki przeciw krztuścowi. Czas utrzymywania się odporności po szczepieniu szacowany jest w zależności od rodzaju szczepionki oraz schematu szczepienia na odpowiednio od 4 do 20 lat oraz od 6 do 12 lat (2). Okres czasu utrzymywania się odporności na krztusiec po szczepieniu bezkomórkowymi szczepionkami przeciw krztuścowi jest najczęściej krótszy niż po szczepieniu szczepionkami pełnokomórkowymi i jest szacowany średnio na około 6 lat (3).

Przed wprowadzeniem szczepień ochronnych, krztusiec był jedną z najczęściej występujących chorób zakaźnych, która powodowała zgony dzieci na całym świecie (4). We wszystkich krajach, w których wpro-

wadzono powszechne szczepienia przeciw krztuścowi, liczba zachorowań oraz zgonów z powodu krztuśca znacznie się obniżyła (4). W Polsce powszechne szczepienia przeciw krztuścowi wprowadzono w 1960 r., co doprowadziło do spadku liczby rejestrowanych zachorowań z 100-200 na 100 000 osób do mniej niż 1 przypadku na 100 000 osób w 1980 r. (5). Pomimo utrzymywania wysokiego poziomu zaszczepienia na krztusiec dzieci, od połowy lat 90-tych XX wieku w Polsce i na świecie obserwuje się wzrost zachorowań na krztusiec (1, 5). W ciągu ostatniej dekady w Polsce liczba zachorowań na krztusiec kształtowała się średnio na poziomie 2044 zachorowań rocznie ([http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html)). W 2010 r. w Polsce zarejestrowano 1272 zachorowania, a do września 2011 roku 1170 przypadków zachorowań ([http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html)).

Analiza wskaźników epidemiologicznych zachorowań na krztusiec wykonana w Zakładzie Epidemiologii NIZP-PZH potwierdziła, że najwięcej z nich wykrywa-

no u młodzieży w grupie wieku 10-14 lat. Taki profil nie odbiega zasadniczo od innych krajów europejskich o wysokim poziomie zaszczepienia przeciw krztuścowi, gdzie odnotowuje się najwięcej zachorowań u dzieci w wieku poniżej 6 miesiąca życia oraz młodzieży i osób dorosłych (6-7). U osób dorosłych, ze względu na łagodniejszy i nietypowy przebieg choroby, przypadki krztuśca są najczęściej nierozpoznawalne (8). Osoby chore na krztusiec o przebiegu bezobjawowym lub z objawami przypominającymi zakażenia górnych dróg oddechowych są często źródłem zakażenia pałeczkami krztuśca nieudopornionych lub nie w pełni uodpornionych niemowląt i małych dzieci (7-10).

### SZCZEPIENIA PRZECIW KRZTUŚCOWI W OBOWIĄZUJĄCYM PROGRAMIE SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH (PSO)

W Polsce szczepienia przeciw krztuścowi wykonywane są u niemowląt i małych dzieci w schemacie: szczepienie podstawowe - 3 dawki szczepionki podawane od 6 tygodnia życia, w co najmniej 6 tygodniowych odstępach. Dawka uzupełniająca podawana jest w drugim r.ż, a dawka przypominająca w szóstym r.ż. Szczepienie podstawowe i uzupełniające wykonywane jest bezpłatnie z użyciem pełnokomórkowej szczepionki DTwP (*Diphtheria – Tetanus- whole cell Pertussis*). Szczepienie przypominające u dzieci w 6 r.ż. wykonywane jest z użyciem bezkomórkowej szczepionki DTaP (*Diphtheria – Tetanus- acellular Pertussis*) i zostało wprowadzone do programu szczepień ochronnych w 2005 r. w celu przedłużenia odporności na zachorowanie na krztusiec u dzieci w wieku szkolnym ([www.gis.gov.pl](http://www.gis.gov.pl)).

### DOSTĘPNE SZCZEPIONKI PRZECIW KRZTUŚCOWI

Obecnie stosowane są dwa rodzaje szczepionek przeciw krztuścowi: szczepionki DTwP, zawierające inaktywowane czynniki fizycznymi (wysoka temperatura) lub chemicznymi (formaldehyd) pałeczki krztuśca *Bordetella pertussis* oraz szczepionki DTaP zawierające wyizolowane, oczyszczone i pozbawione toksyczności antygeny krztuścowe o ściśle określonym składzie jakościowym i ilościowym. Pełnokomórkowa szczepionka przeciw krztuścowi jest nadal stosowana w Polsce, co jest wyjątkiem wśród krajów europejskich ([www.euvac.net](http://www.euvac.net)). Szczepionki DTwP charakteryzują się potwierdzoną w badaniach klinicznych wysoką skutecznością zapobiegania chorobie, ale uważane są za zbyt reaktogenne, ze względu na stosunkowo częste niepożądane odczyny poszczepienne (NOP) (11).

W skład szczepionek bezkomórkowych może wchodzić kilka rodzajów antygenów *B. pertussis*, są to zawsze toksoid krztuścowy (PT-*pertussis toxoid*) samodzielnie lub w połączeniu z hemaglutyniną włókiennkową (FHA-*filamentous haemagglutinin*), pertaktyną (PRN-*pertactin*) lub antygenami fimbrii 2 i 3 (FIM2+3-*fimbriae types 2&3*). Na rynku dostępnych jest kilka rodzajów szczepionek bezkomórkowych, które różnią się składem i zawartością antygenów, liczbą składników skojarzonych ze składnikiem krztuścowym, a także rodzajem adjuwantu (tab.I). Toksyna krztuścowa przed włączeniem do składu szczepionki bezkomórkowej pozbawiana jest toksyczności metodą termiczną, chemiczną (z użyciem formaldehydu, nadtlenu wodoru, glutaraldehydu) lub metodami genetycznymi. Bezkomórkowe szczepionki przeciw krztuścowi stosowane u niemowląt i małych dzieci skojarzone są zawsze z toksoidem błoniczym, toksoidem tężcowym lub opcjonalnie z komponentami przeciw wirusowi polio-myelitis (IPV), *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) lub wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (tab.I). Bezkomórkowe szczepionki przeciw krztuścowi są stosunkowo mniej reaktogenne niż szczepionki pełnokomórkowe (11). Jednak, ich skuteczność zapobiegawcza, wykazana w badaniach klinicznych (12-13), osiąga wartości zbliżone do skuteczności szczepionek pełnokomórkowych, ale tylko dotyczy to szczepionek bezkomórkowych, co najmniej 3-składnikowych (13).

Szczepionki DTwP oraz DTaP są tzw. szczepionkami „pediatrycznymi”, które przeznaczone są do stosowania u niemowląt i małych dzieci do 7 r.ż.

### BEZKOMÓRKOWE SZCZEPIONKI PRZECIWKRZTUŚCOWE DO STOSOWANIA U MŁODZIEŻY I OSÓB STARSZYCH

W wielu krajach europejskich ze względu na wysoką zapadalność na krztusiec starszych dzieci, młodzieży oraz osób dorosłych zalecane jest ich szczepienie szczepionkami o obniżonej zawartości antygenów ([www.euvac.net](http://www.euvac.net)). Ich celem jest przedłużenie trwania odporności przeciw krztuścowi uzyskanej przez szczepienia wykonywane standardowo do 7 r.ż, z zastosowaniem tzw. szczepionek pediatrycznych. Szczepienie „przypominające” ma na celu zmniejszyć krążenie patogenu wśród osób dorosłych i przenoszenia zakażenia na niemowlęta i małe dzieci.

Dostępne szczepionki bezkomórkowe stosowane w profilaktyce krztuśca u młodzieży i osób dorosłych zawierają toksoid tężcowy (T), zmniejszoną dawkę toksoidu błoniczego (d) i 3-y (PT, FHA, PRN) lub 5-io (PT, FHA, PRN, FIM2+3) składnikowy bezkomórkowy komponent krztuścowy (a3p, a5p) o zmniejszonej zawartości antygenów w porównaniu do szczepionek

Tabela I. Charakterystyka szczepionek bezkomórkowych przeciw krztuścowi dostępnych w Polsce  
Table I. Characteristic of acellular pertussis vaccines available in Poland

Rodzaj szczepionki		Zawartość poszczególnych antygenów w dawce						Rodzaj i ilość adjuwantu
		Toksoid błonicy (D)	Toksoid tężcowy (T)	Toksoid krztuścowy (aP/ ap)				
				Toksyna krztuścowa (PT)	Hemaglutynina włókienkowa (FHA)	Pertrakty-na (PRN)	Antygeny fimbrii (FIM 2-3)	
Szczepionki pediatryczne	DTPa	≥30 j.m	≥40 j.m	25 µg	25 µg	8 µg	—	0,5 mg uwodnionego wodorotlenku glinu
	DTPa	≥30 j.m	≥40 j.m	10 µg	5 µg	3 µg	5 µg	0,33 mg uwodnionego fosforanu glinu
	DTPa IPV - Hib	≥30 j.m	≥40 j.m	25 µg	25 µg	8 µg	—	0,5 mg uwodnionego wodorotlenku glinu
	DTPa IPV- Hib	≥30 j.m	≥40 j.m	25 µg	25 µg	8 µg	—	0,3 mg uwodnionego wodorotlenku glinu
	DTPa IPV-Hib-HBV	≥30 j.m	≥40 j.m	25 µg	25 µg	8 µg	—	0,5 mg uwodnionego wodorotlenku glinu
Szczepionki stosowane u młodzieży i osób dorosłych	Tda3p	2 jm	20 jm	8 µg	8µg	2,5µg	—	0,3 mg uwodnionego wodorotlenek glinu 0,2 mg fosforan glinu
	Tda3p - IPV	2 jm	20 jm	8 µg	8µg	2,5µg	—	0,3 mg uwodnionego wodorotlenku glinu 0,2 mg fosforanu glinu
	Tda5p	2Lf	5Lf	2,5µg	5µg	3µg	5µg	1,5 mg fosforanu glinu

Wyjaśnienia/abbreviations

**ap-** bezkomórkowa komponenta krztuścowa o zmniejszonej zawartości antygenów

**aP-** bezkomórkowa komponenta krztuścowa

**DTPa-** szczepionka przeciw błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta bezkomórkowa (Pa), skoniugowana (adsorbowana)).

**DTPa-IPV-Hib** - szczepionka DTPa skojarzona dodatkowo z poliomyelitis (inaktywowana) (IPV) i *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) skoniugowana (adsorbowana).

**DTPa-IPV-Hib-HBV** - szczepionka DTPa-IPV-Hib skojarzona dodatkowo z komponentem wirusowego zapalenia wątroby typu B (rDNA) (HBV).

**Tda3p-** szczepionka przeciw błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa) (bezkomórkowa złożona), adsorbowana o zmniejszonej zawartości antygenów.

**Tda3p-IPV-** szczepionka przeciw błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa) (bezkomórkowa złożona) i poliomyelitis (inaktywowana), adsorbowana o zmniejszonej zawartości antygenów.

**Tda5p-** szczepionka przeciw błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa) (bezkomórkowa złożona), adsorbowana o zmniejszonej zawartości antygenów.

„pediatrycznych” (tab.I). Szczepionki te po raz pierwszy zostały zarejestrowane w 2005 r. przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA-U.S. Food and Drug Administration).

W Europie szczepionki zarejestrowano w 2007 r., a w Polsce po raz pierwszy zostały dopuszczone do obrotu w 2009 r.

#### IMMUNOGENOŚĆ BEZKOMÓRKOWYCH SZCZEPIONEK PRZECIW KRZTUŚCOWI O OBNIŻONEJ ZAWARTOŚCI ANTYGENÓW KRZTUŚCOWYCH

Szczepionka Tda3p początkowo została zarejestrowana do stosowania w Europie i Kanadzie u dzieci w wieku powyżej 4 r.ż., w USA u młodzieży w wieku

od 10-18 lat, a w 2008 r. również dla osób w wieku od 10 do 64 lat (6,14). Szczepionka Tda5p została zarejestrowana do stosowania u osób w wieku od 11 do 64 lat. Immunogenność obu szczepionek oceniano przez porównanie poziomu przeciwciał przeciw PT/FHA/PRN po 1 miesiącu od podania 1 dawki szczepionki osobom w wieku 10-18 lat (Tda3p) oraz u młodzieży i dorosłych (Tda5p) z odpowiedzią immunologiczną po podaniu 3 dawek szczepionki pediatrycznej u dzieci w wieku 12 miesięcy (odpowiednio DTa3P oraz DTa5P) (6,14). Wyniki analizy immunogenności szczepionek Tda3p oraz Tda5p w porównaniu ze szczepionkami rutynowo stosowanymi u dzieci (DTa3P oraz DTa5P) potwierdziły ich równoważność w skuteczności indukowania przeciwciał przeciw antygenom krztuścowym.

Badania immunogenności szczepionek Tda3p oraz Tda5p przeprowadzone przez Blatter i wsp. (15) u osób

dorosłych w wieku 19-64 lat, potwierdziły ich zadowalającą immunogenność, przy czym poziom przeciwciał przeciw PT i FHA był dwukrotnie wyższy po podaniu szczepionki Tda3p w porównaniu do Tda5p, przy braku różnic w poziomie przeciwciał przeciw PRN. Różnice w osiąganym poziomie przeciwciał najprawdopodobniej wynikały z różnic w składzie antygenowym oraz procesów wytwarzania obu badanych szczepionek. Jednocześnie nie stwierdzono różnic w immunogenności po podaniu 1 dawki szczepionek Tda3p oraz Tda5p w porównaniu do immunogenności uzyskiwanej po podaniu 3 dawek ich pediatrycznych odpowiedników, czyli DTa3P oraz DTa5P (ryc. 1).

W badaniach klinicznych II fazy szczepionek Tda3p oraz Tda5p przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii wśród młodzieży w wieku 13-17 lat, potwierdzono znamienne statystycznie wzrost poziomu przeciwciał przeciw wszystkim antygenom krztuścowym wchodzących w skład obu badanych szczepionek (9). Dodatkowo stwierdzono, podobnie jak w badaniach *Blatter* i wsp. (15) statystyczną znamienność wyższego poziomu przeciwciał anti-PT u osób szczepionych szczepionką Tda3p w porównaniu do szczepionych Tda5p (9). Porównanie immunogenności po podaniu pojedynczej pediatrycznej dawki szczepionki DTaP ze szczepionką Tdap o obniżonej zawartości antygenów nie potwierdziło znaczących różnic w poziomie indukowanych przeciwciał (16-17).

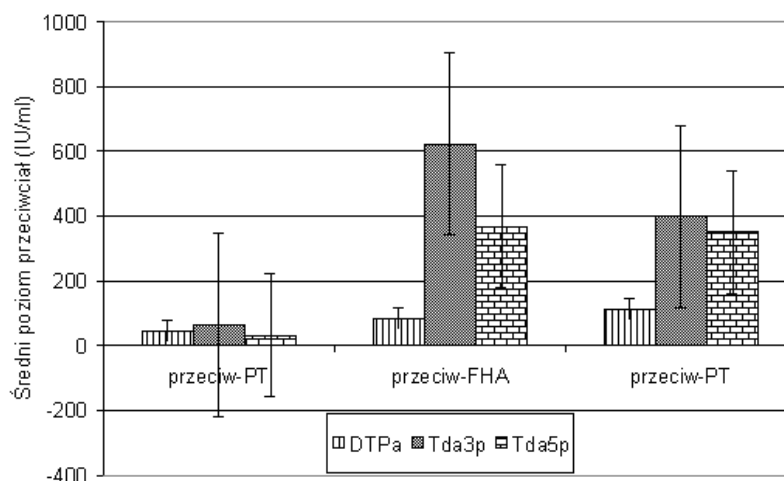
Wysoką immunogenność wszystkich składników szczepionki Tda3p u młodzieży w wieku 11-18 lat, która w przeszłości nie była szczepiona lub nie chorowała na krztusiec, potwierdziły badania *Knuf* i wsp. (18). Z kolei *Booy* i wsp. (7) przeprowadzili badania immunogenności i bezpieczeństwa podania pojedynczej dawki szczepionki Tda3p po 10 latach od wykonania szczepienia

Tda3p u osób dorosłych. Badania te potwierdziły, że poziomy przeciwciał przeciw antygenom krztuścowym w ciągu 10 lat sukcesywnie się obniżyły w stosunku do poziomów wykrywanych 1 miesiąc od pierwszego szczepienia. Po podaniu 2 dawki szczepionki Tda3p po 10 latach od pierwszego szczepienia wykazano w zależności od rodzaju antygeny 2-14 krotny wzrost miana przeciwciał przeciw antygenom krztuścowym oraz wzrost przeciwciał przeciw błonicy i tężcowi (7).

Kliniczne badania przedrejestracyjne i porejestracyjne wskazują na wysoką immunogenność szczepionek Tda3p oraz Tda5p zarówno w grupie dzieci, jak również w grupie młodzieży i osób starszych. Dalsze badania immunogenności pozwolą ocenić, czy wykrywane różnice w poziomie przeciwciał w stosunku do PT i/lub FHA będą się przekładały na czas trwania odporności po szczepieniu biorąc pod uwagę fakt, że obie szczepionki indukowały podobny poziom przeciwciał przeciw PRN, a szczepionka Tda5p w odróżnieniu od Tda3p dodatkowo indukuje powstawanie znamienych poziomów przeciwciał przeciw FIM2+3.

#### ODCZYNOWOŚĆ BEZKOMÓRKOWYCH SZCZEPIONEK PRZECIW KRZTUŚCOWI O OBNIŻONEJ ZAWARTOŚCI ANTYGENÓW KRZTUŚCOWYCH

Badania częstości oraz rodzaju NOP po podaniu szczepionki Tda3p przeprowadzono w USA w grupie 3000 osób w wieku 11-18 lat po wykluczeniu osób, które otrzymały w ciągu ostatnich 5 lat szczepionkę DTwP lub DTaP, lub w ciągu ostatnich 10 lat otrzymały szczepionkę Td. Najczęściej rejestrowanym NOP był ból w miejscu wstrzyknięcia, który występował u 75%



Ryc. 1 Porównanie poziomu przeciwciał przeciw antygenom krztuścowym u osób szczepionych szczepionkami bezkomórkowymi-opracowano na podstawie danych *Blatter* M i in. (15)

Fig.1 Comparison of the level of antibodies against pertussis antigens in individuals vaccinated with acellular vaccines-the drawn scheme originates from the data published by *Blatter* M et al (15)

osób szczepionych Tda3p i u 72% osób w grupie kontrolnej szczepionej Td. Nasilenie zaczerwienienia miejsca wstrzyknięcia oraz obrzęk ramienia (w tym zwiększenie jego obwodu) obserwowano u 20-30% osób badanych, co nie odbiegało od charakteru odczynów w grupie kontrolnej. Najczęściej spotykanymi objawami ogólnymi były: ból głowy (42-43%), wysoka gorączka  $>39^{\circ}\text{C}$  ( $\leq 5\%$ ) oraz nieswoiste objawy ze strony układu pokarmowego (15%) (6, 14).

Badania odczynów poszczepiennych przeprowadzone w grupie 347 dzieci w wieku 4-6 lat w Indiach potwierdziły, że najczęstszym odnotowywanym NOP był ból w miejscu wstrzyknięcia (31,1%) ustępujący w ciągu 48 h (19). Odczyny miejscowe tj. obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia odnotowano odpowiednio u 18,2% i 8,9% przypadków. Z uogólnionych NOP najczęściej występowały drażliwość i senność, przy braku stwierdzenia wysokiej gorączki powyżej  $39^{\circ}\text{C}$  (19).

Badania odczynowości podania pojedynczej dawki szczepionki Tda3p nie wykazały znacznych różnic w profilu rejestrowanych NOP w porównaniu do dawki jej odpowiednika w postaci szczepionki pediatrycznej (16).

Badanie odczynów po podaniu pojedynczej dawki szczepionki Tda5p przeprowadzono po raz pierwszy u osób w wieku 11-17 lat (6, 14). Podobnie jak po szczepionce Tda3p najczęściej odnotowanymi NOP był ból w miejscu wstrzyknięcia u 78% osób w grupie badanej i u 71% osób w grupie kontrolnej. Dość często występowały również ból głowy (40-44%) oraz zmęczenie (27-30%) (6, 14).

W latach 2005-2006 w Stanach Zjednoczonych przeprowadzono badanie bezpieczeństwa szczepionki Tda3p w grupie ponad 13 000 osób w wieku 10-18 lat, które potwierdziły niskie ryzyko występowania neurologicznych, hematologicznych i alergicznych niepożądanych odczynów po podaniu tej szczepionki (20). Podanie szczepionki Tda3p osobom, które 10 lat wcześniej otrzymały pojedynczą dawkę tej szczepionki nie spowodowało różnic w częstości i rodzajach odczynów (7). Najczęstszymi odczynami były ból w miejscu wstrzyknięcia (70%) oraz obrzęk ramienia (9,9%), a z objawów ogólnych - wymioty (23,2%) oraz bóle głowy (19,2%). Podanie dawki szczepionki Tda3p powodowało częstsze występowanie obrzęku ramienia przy mniejszej częstości występowania odczynów ogólnych tj. bólu głowy, gorączki i wymiotów (7).

Przedstawione wyniki badań wskazują, że szczepionki Tdap są słabo reaktogenne i nie powodują poważnych NOP, co najprawdopodobniej wiąże się z mniejszą zawartością antygenów szczepionkowych (7).

## IMMUNOGENNOŚĆ I ODCZYNOWOŚĆ SZCZEPIONEK O OBNIŻONEJ ZAWARTOŚCI ANTYGENÓW KRZTUŚCOWYCH U OSÓB SZCZEPIONYCH W CYKLU PODSTAWOWYM PEŁNOKOMÓRKOWĄ SZCZEPIONKĄ PRZECIW KRZTUŚCOWI

Szczepionki bezkomórkowe aP cechują się niższą reaktogennością niż szczepionki wP (21), przy czym reaktogenność szczepionek aP wzrasta wraz z podaniem kolejnej dawki i wiekiem dziecka (22-24). Szczepionkami o obniżonej zawartości antygenów tzw. ap, obecnie szczepione są osoby, które w dzieciństwie w szczepieniu podstawowym otrzymały 3-4 dawki szczepionki wP lub w coraz większej liczbie przypadków aP. *Kusovan* i wsp. (22) przeprowadzili w Tajlandii badanie 330 dzieci w wieku 4-6 lat, zaszczepionych w cyklu podstawowym w 2, 4, 6 i 18 miesiącu życia 4 dawkami szczepionki DTwP, którym jako piątą dawkę podano szczepionkę Tda3p lub DTwP. Immunogenność oceniana poziomem przeciwciał przeciw PT, FHA i PRN w obu grupach badanych dzieci była porównywalna (Tda3p/DTwP: PT-96,9%/92,5%, FHA-96,9%/97,5%, 90,8% PRN- 95,1%/ 90,8%). Przeprowadzone badania potwierdziły również, że szczepionka Tda3p w badanej grupie osób była znacznie mniej reaktogenna niż szczepionka DTwP. Objawy miejscowe takie jak: ból w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie, obrzęk ramienia występowały u 50,3% w grupie szczepionych Tda3p i u 72,1% osób szczepionych DTwP. Gorączka, drażliwość, brak apetytu występowały rzadziej w grupie szczepionej Tda3p (50,3%) niż w grupie szczepionej DTwP (70,3%). Podobne wyniki potwierdzające immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Tdap uzyskano w badaniach klinicznych wykonanych w Wielkiej Brytanii (9). Badania bezpieczeństwa szczepionki o obniżonej zawartości antygenów przeprowadzone na Tajwanie w grupie zdrowych dzieci w wieku 6-7 lat (23-24), którym poddano pojedynczą dawkę szczepionki Tda5p wykazały, że objawy miejscowe tj. zaczerwienienie w miejscu podania szczepionki oraz gorączka występowały częściej po podaniu szczepionki Tda5p w porównaniu do szczepionki Tda3p (23-24).

## ODCZYNOWOŚĆ SZCZEPIONEK O OBNIŻONEJ ZAWARTOŚCI ANTYGENÓW U OSÓB DOROSŁYCH POWYŻEJ 55 ROKU ŻYCIA

Narodowe programy szczepień w USA, Australii, Francji czy Niemczech zalecają obecnie stosowanie szczepionek o obniżonej zawartości antygenów u osób

dorosłych (25-26). W Finlandii, Włoszech i Szwecji szczepionki o obniżonej zawartości antygenów zalecane są dla młodzieży, w Niemczech również dla dzieci w wieku 4-6 lat ([www.euvac.net](http://www.euvac.net)). Badania odczynowości i skuteczności tych szczepionek przeprowadzone w grupie osób powyżej 55 r.ż w ramach badań klinicznych, którym podano pojedynczą dawkę szczepionki Tda3p lub Tda3p potwierdziły ich wysoką immunogenność (26). Profil odnotowywanych niepożądanych odczynów poszczepiennych nie różnił się od wcześniej obserwowanych, ponieważ najczęściej rejestrowano ból w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie i obrzęk ramienia (26).

### SKUTECZNOŚĆ I ODCZYNOWOŚĆ SZCZEPIONEK O OBNIŻONEJ ZAWARTOŚCI ANTYGENÓW U OSÓB DOROSŁYCH POWYŻEJ 65 ROKU ŻYCIA

Szczepionki o obniżonej zawartości antygenów zalecane są obecnie przez Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (*Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP*) do stosowania u młodzieży i osób dorosłych do 65 r.ż. *Moro* i wsp. (27) na podstawie analizy raportów o NOP po podaniu szczepionki o obniżonej zawartości antygenów u osób powyżej 65 r.ż, potwierdzili brak różnic z profilem bezpieczeństwa po podaniu pojedynczej dawki szczepionki Td. W 2010 r. ACIP zaleciło stosowanie szczepionki u osób powyżej 65 r.ż, które pozostają w bliskim kontakcie z dziećmi poniżej 1 r.ż. Szczepienie rodziców i osób z bezpośredniego otoczenia małych dzieci oraz pracowników ochrony zdrowia sprawujących opiekę medyczną nad małymi dziećmi, określane tzw. strategią „kokonu”, ma na celu zdecydowane obniżenie zachorowalności na krztusiec wśród niemowląt.

Szczepienia Tdap u osób w starszych grupach wieku powinny być zalecane w miejsce szczepień Td, które zgodnie z kalendarzem szczepień ochronnych powinny być wykonywane, co 10 lat. Badania *Walory* i wsp. (28) oraz *Fordymackiej* (29) potwierdziły niski stopień uodpornienia osób w wieku 40-60 lat przeciw tężcowi i błonicy w Polsce. Wyniki ich badań potwierdziły, że tylko u 57% osób w wieku powyżej 19 r.ż wykrywa się ochronny poziom przeciwciał przeciw błonicy, a ochronny poziom przeciwciał przeciw tężcowi wykrywany jest u osób dorosłych w 3 pierwszych dekadach życia i obniżał się sukcesywnie z wiekiem (28-29).

### PODSUMOWANIE

Zastosowanie szczepionek przeciw krztuścowi wyłącznie do uodparniania dzieci w wieku do 7 lat nie

pozwole na utrzymanie kontroli nad zachorowaniami na krztusiec, szczególnie wobec wzrostu liczby zachorowań wśród starszych dzieci, młodzieży i osób dorosłych. Jedynym sposobem poprawy sytuacji epidemiologicznej krztuśca jest regularne stosowanie szczepień pozwalających na przedłużenie odporności przeciw krztuścowi, co przy wysokim poziomie zaszczepienia mogłoby doprowadzić do wzrostu odporności zbiorowiskowej. Do szczepienia osób ze starszych grup wieku przeznaczone są bezkomórkowe szczepionki o zmniejszonej zawartości antygenów krztuścowych i błoniczego. Zatwierdzony z dniem 26.10.2011 r. Program Szczepień Ochronnych na 2012 rok zawiera zalecenie stosowania szczepionek o obniżonej zawartości antygenów krztuścowych u dzieci powyżej 7 r.ż, młodzieży w wieku 14 i 19 lat zamiast dawki przypominającej szczepionki Td i wszystkim osobom dorosłym.

### PIŚMIENNICTWO

- Güriş D, Strebel P, Bardenheier B, i in. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis* 1999;6:1230-7.
- Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *Br Med J* 1988;296:612-4.
- Wendelboe A, Van Rie A, Salmaso S, i in. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24: S58-S61.
- Hong J. Update on pertussis and pertussis immunization. *Korean J Pediatr* 2010;53:629-33.
- Gzyl A, Augustynowicz E, Rabczenko D, i in. Potency of pertussis component in the DTP vaccine-an overview of three decade study in Poland. *Biologicals* 2004;3:129-37.
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of pertussis among adolescents: recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine. *Pediatrics* 2006;3:965-78.
- Booy R, Van der Meeren O, Ng SP, i in. A decennial booster dose of reduced antigen content diphtheria, tetanus, acellular pertussis vaccine (Boostrix™) is immunogenic and well tolerated in adults. *Vaccine* 2011;29:45-50.
- Lutyńska A, Wiatrzyk A, Mosiej E, Zawadka M. Szczepienia młodzieży i osób dorosłych jako strategia poprawy sytuacji epidemiologicznej zachorowań na krztusiec. *Przegl Epidemiol* 2011;1:45-50.
- Southern J, Andrews N, Burrage M, i in. Immunogenicity and reactogenicity of combined acellular pertussis/tetanus/low dose diphtheria vaccines given as a booster to UK teenagers. *Vaccine* 2005;29:3829-35.
- Knuf M, Vetter V, Celzo F, i in. Repeated administration of a reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and poliomyelitis vaccine (dTpa-IPV; Boostrix™ IPV). *Hum Vaccin* 2010;7:554-61.

11. Zieliński A, Rosińska M. Comparison of adverse effects following immunization with vaccine containing whole-cell vs. acellular pertussis components. *Przegl Epidemiol* 2008;3:589-96.
12. Edwards K, Meade B, Decker M, i in. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic response. *Pediatrics* 1995;96:548-57.
13. Decker M, Edwards K, Steinhoff M, i in. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics*. 1995;96:557-66.
14. Broder K, Cortese M, Iskander J, i in. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-34.
15. Blatter M, Friedland L, Weston W, i in. Immunogenicity and safety of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and three-component acellular pertussis vaccine in adults 19-64 years of age. *Vaccine* 2009;5:765-72.
16. Dagan R, Igbaria K, Piglansky L, i in. Reactogenicity and immunogenicity of reduced antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines as a booster in 4-7-year-old children primed with diphtheria-tetanus-whole cell pertussis vaccine before 2 years of age. *Vaccine* 1999;20-21:2620-7.
17. Nolan T, Ruff TA, Lambert SB, i in. Booster vaccination of toddlers with reduced antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2009;18:2410-3.
18. Knuf M, Zepp F, Meyer C, i in. Immunogenicity of a single dose of reduced-antigen acellular pertussis vaccine in a non-vaccinated adolescent population. *Vaccine* 2006;12:2043-8.
19. Bose A, Dubey A, Gandhi D, i in. Safety and reactogenicity of a low dose diphtheria tetanus acellular pertussis vaccine (Boostrix) in pre-school Indian children. *Indian Pediatr* 2007;6:421-4.
20. Klein N, Hansen J, Lewis E, i in. Post-marketing safety evaluation of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and 3-component acellular pertussis vaccine administered to a cohort of adolescents in a United States health maintenance organization. *Pediatr Infect Dis J* 2010;7:613-7.
21. Marwick C. Acellular pertussis vaccine is licensed for infants. *Jama* 1996;7:516-8.
22. Kosuwon P, Warachit B, Hutagalung Y, i in. Reactogenicity and immunogenicity of reduced antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (dTpa) administered as a booster to 4-6 year-old children primed with four doses of whole-cell pertussis vaccine. *Vaccine* 2003;21:4194-200.
23. Wei S, Tatti K, Cushing K, i in. Effectiveness of adolescent and adult tetanus, reduced-dose diphtheria, and acellular pertussis vaccine against pertussis. *Clin Infect Dis* 2010;51:315-21.
24. Wei S, Chao Y, Huang S, i in. Adverse effects of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine in 6- to 7-year-old children. *Pediatr Neonatol* 2011;52:38-41.
25. Van Damme P, Burgess M. Immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in adults. *Vaccine* 2004;22:305-8.
26. Van Damme P, McIntyre P, Grimprel E, i in. Immunogenicity of the reduced-antigen-content dTpa vaccine (Boostrix®) in adults 55 years of age and over: A sub-analysis of four trials. *Vaccine* 2011;29:5932-9.
27. Moro P, Yue X, Lewis P, i in. Adverse events after Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine administered to adults 65 years of age and older reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2005-2010. *Vaccine* 2011 (praca w druku).
28. Walory J, Grzesiowski J, Hryniewicz W. The prevalence of diphtheria immunity in healthy population in Poland. *Epidemiol Infect* 2001;2:225-30.
29. Fordymacka A. Immunity against diphtheria and tetanus in various age groups after 40 years since implementation of the mass vaccination program. *Przegl Epidemiol* 2000;54:333-41.

Otrzymano: 7.11.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 27.11.2011 r.

**Adres do korespondencji:**

Mgr inż. Monika Zawadka

Zakład Badania Surowic i Szczepionek

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-Państwowy

Zakład Higieny

ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa

Tel. 22 54 21 213, e-mail: mzawadka@pzh.gov.pl