

# Profilaktyka krztuśca

## – bezpieczeństwo szczepionek

Krztusiec to zakażenie dróg oddechowych, które zaczyna się łagodnym katarem, kaszlem i zaczerwienieniem oczu. Po tygodniu kaszel nasila się, staje się męczący, duszący. Dziecko jest wyczerpane i apatyczne. Wymioty i zasinienie twarzy pojawiają się na końcu każdego ataku, a jeśli wystąpią bezdechy – życie dziecka jest zagrożone. U niemowląt krztusiec przebiega bardzo dramatycznie, wówczas dziecko wymaga leczenia szpitalnego. Na oddziały intensywnej terapii trafiają mali pacjenci z ciężkim zapaleniem płuc, niedotlenieniem, które często zostawia trwałe uszkodzenie mózgu, zaburzające ich rozwój.

W wyniku zmian epidemiologicznych, zakażenie częściej dotyczy starszych dzieci, młodzieży, dorosłych. Przebieg choroby jest często nietypowy i nierozpoznawalny – przez to chory jest źródłem zakażenia dla małych dzieci.

Na przestrzeni 50 lat, od czasu wprowadzenia szczepień, częstość zakażeń bakterią *Bordetella pertussis* znacznie spadła, jednak każdego roku na krztusiec choruje 20–40 mln osób (głównie dzieci), umiera z tego powodu 200–400 tys. (głównie niemowlęta). Przechorowanie krztuśca nie daje odporności na całe życie. Od ok. 40 lat krztusiec był chorobą ustępu-

jącą w krajach, które wprowadziły masowe szczepienia. Polska dołączyła do tych krajów w 1960 r., wprowadzając szczepionkę skojarzoną przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi DTPw do stosowania w 1. i 2. roku życia. Od 1952 r. sporadycznie stosowano również szczepionkę monowalentną przeciwko krztuścowi (Pw).

W Polsce w ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby zachorowań na krztusiec, które w dużej mierze dotyczą dzieci powyżej 5. roku życia, po pełnym cyklu szczepień szczepionką DTPw. Przypuszcza się, że za wzrost zachorowalności odpowiedzialny jest spadek odporności poszczepiennej, co jest wynikiem niepodawania dawek przypominających szczepionki (wg obowiązującego szczepienia ostatnia dawka przypominająca podawana jest w 16.–18. mies. życia); odporność po szczepieniu krztuśca po ok. 5 latach wygasa.

**W krajach Europy Zachodniej za jedną z przyczyn wzrostu zachorowań na krztusiec uważa się częste zwolnienia dzieci ze szczepienia szczepionką DTPw w obawie przed wystąpieniem niepożądanych objawów ze strony układu nerwowego, które przypisywane są komponentcie krztuścowej.**

Każdy z objawów niepożądanych łączymy ściśle ze szczepionką DTP (rzeczywisty=prawdziwy), jeśli wystąpi w ciągu 72 godz. po iniekcji i nie ma innej przyczyny. Jeśli wystąpi w ciągu następnych czterech dni, wówczas uważany jest za prawdopodobny po szczepieniu.

Wzrost temperatury ciała do 38,5°C i odczyny miejscowe (**bolesność, obrzęk, rumień** w miejscu podania) to **odczyny łagodne**, występują najczęściej i dotyczą 10–50 proc. szczepionych.

**Odczyny poważne: drgawki, zespół hipotoniczny** (w krótkim czasie po szczepieniu dziecko staje się wiotkie i areaktywne, objawy ustępują samoistnie nie pozostawiając trwałych następstw), **nieprzerwany płacz** (płacz na wysokich tonach przez 3 lub więcej godz. w ciągu 48 godz. od podania szczepionki), **odczyny anafilaktyczne** (zdarzają się u 2/100 tys. szczepionych dzieci), **encefalopatia** (w ciągu 7 dni; choroba degeneracyjna OUN, definiowana jest jako poważny, ostry, niewytłumaczalny innymi przyczynami stan, który manifestuje się zaburzeniami świadomości oraz ogniskowymi lub uogólnionymi drgawkami, a objawy nie ustępują w ciągu 24 godz.), **ropień jałowy** (nieznane pochodzenie) lub bakteryjny (zanieczyszczenie) w miejscu iniekcji jest rzadkością: 6–10/1 mln.

W latach 80. wobec problemu nieszczepienia dzieci i wzrostu zachorowalności na krztusiec, zwrócono uwagę na, już wcześniej znaną, szczepionkę acelularną, czyli bezkomórkową krztuśca [2, 3].

Bezkomórkowe szczepionki przeciw krztuścowi (acelularne) zawierają jeden lub więcej antygenów pochodzących z bakterii *Bordetella pertussis* (tab. 1.). Obecnie na światowym rynku dostępne są szczepionki 1-, 2-, 3-, 4- i 5-antygenowe.

Tab. 1.  
Antygeny  
*B. pertussis*  
zawarte  
w szczepionkach  
acelularnych

Szczepionka	Inaktywowana toksyna krztuścowa	Hemaglutynina włókienkowa	Pertaktyna	Aglutynogen rzęskowy typ 2 i 3
1-składnikowa	X			
2-składnikowa	X	X		
3-składnikowa	X	X	X lub	typ 2/3
4-składnikowa	X	X	X	typ 2
5-składnikowa	X	X	X	typ 2 i 3

Tab. 2.  
Zawartość  
antygenów  
w szczepionkach  
DTPw  
i INFANRIX-DTPa

DTPw
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 30 IU anatoksyny błoniczej,</li> <li>▶ 40 IU anatoksyny tężcowej,</li> <li>▶ 4–12 IU zawiesiny pałeczek krztuśca</li> </ul>
INFANRIX-DTPa
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 30 IU anatoksyny błoniczej,</li> <li>▶ 40 IU anatoksyny tężcowej,</li> <li>▶ 25 mcg anatoksyny krztuścowej,</li> <li>▶ 25 mcg hemaglutyniny włókienkowej,</li> <li>▶ 8 mcg pertaktyny</li> </ul>

### Porównanie składu i reaktogenności acelularnej, 3-składnikowej szczepionki przeciw krztuścowi = Infanrix ze szczepionkami DTPw

Obydwa rodzaje zawierają anatoksynę błoniczą i tężcową. DTP zawiera zabite całe pałeczki krztuśca, natomiast 3-składnikowe szczepionki – 3 podstawowe antygeny krztuścowe najbardziej odpowiedzialne za patogenność bakterii (tab. 2.).

W zależności od liczby i rodzaju antygenów różnią się one immunogennością i reaktogennością [4]. Mniej antygenów – mniejsza reaktogenność, ale również słabsza ochrona przed zachorowaniem. Zarejestrowane w Polsce acelularne szczepionki przeciw krztuścowi są 1- (DTaP i DTaP-IPV; *SSI*), 3- (Infanrix-DTPa, Infanrix-IPV-Hib, Infanrix penta, Infanrix hexa; *GSK*) i 5-składnikowe (Tripacel, Hexavac; *AvP*) [5]. Szereg prac sugeruje, iż szczepionki 1- i 2-antygenowe (bez pertaktyny) jedynie łagodzą objawy choroby, a nie chronią przed zachorowaniem [6–8].

Schmitt, z ośrodka w Niemczech [9], zbadał bezpieczeństwo 3-składnikowej, acelularnej szczepionki poprzez analizę częstości występowania niepożądanych objawów poszczepiennych po podaniu szczepionki Infanrix 22 505 zdrowym dzieciom w wieku 3, 4 i 5 mies. (67 tys. dawek = szczepienie pierwotne). W objętej badaniem grupie dzieci, 9 przypadków nagłej śmierci łódeczkowej nie ma związku ze szczepieniem. Zgony miały miejsce później niż 7 dni od szczepienia (8–90 dni). Nie obserwowano poważnych chorób wy-

nikających z trwałego uszkodzenia mózgu lub śmierci mózgu, zależnych od szczepienia (20 przypadków ostrych chorób neurologicznych=0,03 proc. nie miało związku czasowego ze szczepieniem i po rocznej obserwacji wykryto inne podstawowe przyczyny czterech przypadków MPDz, dwóch przypadków zespołu Westa i dwóch przypadków padaczki *grand mal*). Drgawki uogólnione lub ogniskowe wystąpiły w 20 przypadkach, ale wszystkie miały miejsce później niż 7 dni po szczepieniu (20 przypadków drgawek 0,03 proc.).

Zespół hipotensyjno-hiporeaktywny (H-H) wystąpił u jednego dziecka 3 min po podanej dawce szczepionki Infanrix. Objawy te ustąpiły samoistnie, nie pozostawiając następstw. Następne dawki szczepionki podawane temu dziecku pozbawione były komponenty krztuśca.

Spośród 35 gorączkujących dzieci jedynie u 6 wzrost temperatury miał miejsce w pierwszych trzech dobach po szczepieniu.

Powszechnie występujące odczyny miejscowe (rumień 19,1 proc., obrzęk – 12,1 proc. w miejscu podania szczepionki) występują rzadziej po szczepionce Infanrix niż po DTPw. **Ogólnie odsetek niepożądanych odczynów poszczepiennych w tej grupie dzieci wyniósł 0,23 proc.** (tab. 3.).

**Polskie badanie (Tomaszunas-Błaszczyk J.)** objęło 2 400 niemowląt po szczepieniu DTP (DTPw). Wyniki badania wskazują na znaczną reaktogenność badanej szczepionki, czego dowodem jest wystąpienie niepożądanego odczynu u co 50. zaszczonego dziecka. Mówiąc o NOP nie należy generalizować danych jedynie liczbowo. Inaczej należy traktować odczyny miejscowe i gorączkę, a inaczej drgawki czy zespół H-H, które występowały dosyć często (odpowiednio: 1/1171 i 1/781). W powyższej

Tab. 3.  
Odczyny  
niepożądane po  
7 dniach  
od szczepienia  
pierwotnego  
szczepionką  
DTPw i INFANRIX-DTPa  
(liczba odczynów/liczba dawek szczepionki)

Rodzaj odczytu	DTPw	DTPa
zespół nagłej śmierci łódeczkowej	brak związku przyczynowego	0/67 000
ostre choroby neurologiczne	1/110 000	0/67 000
powikłania neurologiczne	1/310 000	0/67 000
drgawki gorączkowe	1/1 750	0/67 000
zespół hipotensyjno-hiporeaktywny	1/1 750	1/67 000
temp. >39,5°C	1/146	1/1 250

(Heinz J. Schmitt, et al. *J Pediatr.* 129: 695–701)  
(Środkowa kolumna: **średnia częstość** niepożądanych odczynów po DTPw)

pracy badano częstość niepożądanych odczynów poszczepiennych po powszechnie stosowanych szczepionkach w Polsce. Najbardziej reakto-genna okazała się szczepionka DTP, a **odsetek niepożądanych odczynów poszczepiennych w tej grupie dzieci wyniósł 2 proc.** [10] (tab. 4.).

**Bernstein H.** porównuje reakto-genność szczepionki Infanrix i DTPw (Lederle) u poddanych szczepieniu uzupełniającemu 156 zdrowych dzieci (15.–18. mies. życia). 2/3 z nich otrzymało Infanrix, 1/3 – DTPw. Powszechne odczyny to rumień i obrzęk w miejscu po szczepieniu. Objawy te występowały 2–7 razy częściej po DTPw niż po szczepionce Infanrix. W grupie dzieci szczepionych DTPw odnotowano również więcej niepożądanych objawów ogólnych (2–10 razy częściej). Żaden z tych objawów nie był przeciw-wskazaniem do kontynuacji szczepienia [11] (tab. 5. i 6.).

**Paula Annunziato** (Rochester – USA) [12] objęła badaniem 172 zdrowych dzieci w wieku 4–6 lat, celem porównania reakto-genności Infanrixu i DTPw. Szczepienie podstawowe u każdego z nich wykonano szczepionką DTPw firmy Lederle. Szczepionka ta w USA zarejestrowana jest dla dzieci do 6. roku życia. Infanrix zastosowany jako szczepienie przypominające był odpowiedzialny za znacznie mniejszy odsetek odczynów niepożądanych w postaci gorączki, bólu, rumienia w miejscu podania w porównaniu z DTPw (ryc.).

Przedstawione prace porównujące reakto-genność acelularnej, 3-składnikowej szczepionki przeciw krztuścowi i DTPw pokazują, że obydwie odpowiedzialne są za niepożądane odczyny poszczepienne jednak o różnym nasileniu. Znamienne różna reakto-genność obydwu rodzaju szczepionek uwa-

Rodzaj odczytu	Odsetek	Częstość występowania wśród zaszczepionych
temperatura >38,6°C	0,7	1:146
odczyny miejscowe o średnicy >10 cm	0,7	1:138
reakcje alergiczne	0,3	1:335
ciągły płacz	0,7	1:130
drgawki	0,08	1:1 171
epizod hipotensyjno-hiporeaktywny	0,13	1:781
niepożądane odczyny poszczepienne ogółem	2	1:50

*Tomaszunas-Błaszczak J. Niepożądane odczyny poszczepienne w Polsce po wybranych szczepieniach objętych kalendarzem szczepień ochronnych*

Tab. 4. Rodzaje odczynów i ich częstość po szczepieniu szczepionką DTPw w Polsce

Objawy	DTPw	INFANRIX-DTPa
ból	67 proc.	33 proc.
płacz przy poruszaniu ramieniem	38 proc.	5 proc.
rumień	45 proc.	23 proc.
rumień >10 mm	31 proc.	5 proc.
obrzęk	24 proc.	14 proc.
obrzęk >10 mm	15 proc.	7 proc.

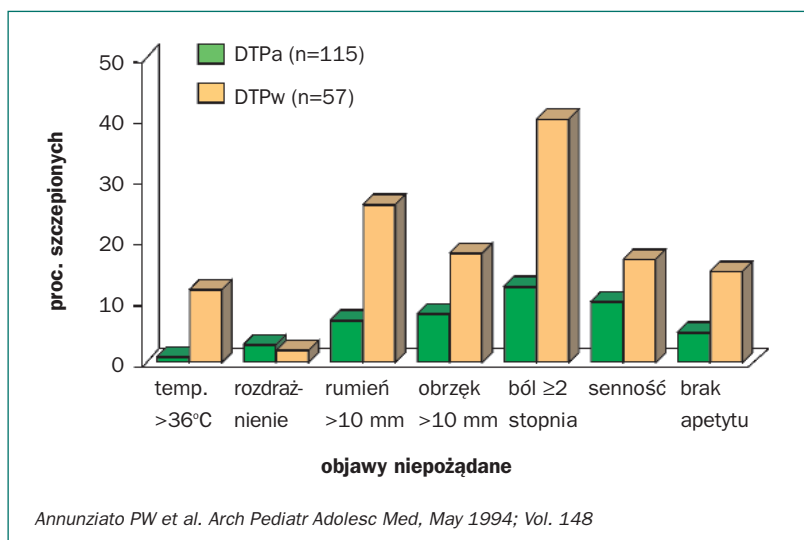
*Bernstein H, et al. Pediatrics 1994; Vol. 93, No. 4*

Tab. 5. Miejscowe objawy niepożądane 72 godz. po podaniu dawki uzupełniającej (DTPw i INFANRIX-DTPa)

Objawy	INFANRIX proc.	DTPw proc.	p
temp. >38°C	2	20	<0,001
rozdrażnienie	34	69	0,001
płacz	3	13	0,001
senność	9	24	0,001
brak łaknienia	9	20	0,047

*Bernstein H, et al. Pediatrics 1994; Vol. 93, No. 4*

Tab. 6. Ogólne objawy niepożądane 72 godz. po podaniu dawki uzupełniającej (DTPw lub INFANRIX-DTPa)



Ryc. Porównanie reakto-genności DTPw i INFANRIX-DTPa u dzieci w wieku 4–6 lat (dawka przypominająca)

**Szczepionki pełnokomórkowe = zabite**

aglutynogeny, fimbrie, pertaktyna, toksyna krztuścowa, hemaglutynina włókienkowa, cyklaza adenylova, cytotoksyna tchawicza, toksyna dermatolityczna, lipopolisacharydy, czynnik kolonizujący tchawicę, wydzielina typ III, surowiczy czynnik oporowy, 1 414 endotoksyn

**Szczepionki acelulame**

antygeny krztuśca 1–5

Tab. 7.  
Antygeny  
w szczepionkach  
przeciw krztuścowi

runkowana jest liczbą antygenów zawartych w każdej z nich. Pełnokomórkowa zabita szczepionka zawiera pełny panel antygenów krztuścowych: aglutynogeny, fimbrie, pertaktynę, toksynę krztuścową, hemaglutyninę włókienkową, cyklazę adenylova, cytotoksynę tchawiczą, toksynę dermatolityczną, lipopolisacharydy, czynnik kolonizujący tchawicę, surowiczy czynnik oporowy, wydzielinę typ III i 1 414 endotoksyn. Większość z tych antygenów, w tym endotoksyny, ma silne działanie neurotropowe. Szczepionka 3-składnikowa zawiera 3 antygeny krztuśca, które w pełnym stopniu chronią przed zachorowaniem, ale również odpowiedzialne są za pojedyncze niepożądane odczyny poszczepienne, które występują 7–10 razy rzadziej niż te po szczepionce pełnokomórkowej [13] (tab. 7.).

**Piśmiennictwo**

1. Bogaerts H, et al. *Overview of the Clinical Development of a Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis Vaccine*. The Journal of Infectious Diseases 1996; 174: 276-80.
2. Red Book. Edited by The American academy of Pediatrics 1997.
3. Diphtheria; Pertussis; Tetanus. Mosby's GenRRx, 10<sup>th</sup> ed. Copyright 2000 Mosby, Inc.
4. Decker MD, et al. *Childhood immunisations 2000 – Acellular pertussis vaccines*. Pediatric Clinics of North America 2000; 47.
5. Mazurowska-Magdzik W. *Program szczepień ochronnych w Polsce w 2002 r. Możliwość jego realizacji przy użyciu zarejestrowanych szczepionek skojarzonych*. GSK 2002.
6. Taranger J, et al. *Immunologic and epidemiologic experience of vaccina-*

*tion with a monocomponent pertussis toxoid vaccine*.

7. Storsaeter J, et al. *Secondary analyses of the efficacy of two acellular pertussis vaccines evaluated in a Swedish phase III trial*. Vaccine 1990; 8: 457-61.
8. Cherry JD. *Pertussis: the trials and tribulations of old and new pertussis vaccines*. Vaccine 1992; 10: 1033-8.
9. Schmitt HJ, et al. *J Pediatr* 129: 695-701.
10. Tomaszunas-Błaszczuk J. *Niepożądane odczyny poszczepienne w Polsce po wybranych szczepieniach objętych kalendarzem szczepień ochronnych*. Rozprawa doktorska, PZH.
11. Bernstein H, et al. *Pediatrics* 1994; vol. 93, no. 4.
12. Annunziato PW, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994 May; vol. 148.
13. Koneman, et al. *Color Atlas & Textbook of Diagnostic Microbiology*. Edited by: Lippincott-Raven, Philadelphia 1997.

dr med. Maria Mrozińska  
konsultant Pionu Pediatricznego  
Szpitala Zachodniego  
w Grodzisku Mazowieckim  
dyrektor Szpitala dr med. Marek Stopiński

mgr Ewa Mik  
kierownik Zakładu Mikrobiologii  
Szpitala Zachodniego  
w Grodzisku Mazowieckim