SZCZEPIONKI PRZECIW KRZTUŚCOWI – PERTAKTYNA I JEJ ZNACZENIE

PERTUSSIS VACCINES – THE ROLE OF PERTACTIN

Maria Mrozińska
Ewa Mik

Streszczenie

Krztusiec to odżywający problem ostatnich lat w państwach o niskiej umieralności, gdzie od lat 80. poprzedniego stulecia notowano zmniejszoną wyszczepialność (Anglia) lub zaniechanie szczepień przeaw krztuścowi (Szwecja, Niemcy). W ostatnich latach państwa mające wysoki współczynnik wyszczepialności, również borykają się z narastającym problem zachorowalności na krztusiec, szczególnie wśród starszych dzieci i dorosłych. Powód takiego zjawiska jest złożony. W Kanadzie i Szwecji wzrost zachorowań na krztusiec przypisywano szczepionce o niskiej skuteczności [1]. W Holandii po epidemii krztuśca w 1996 roku wyniki rozszerzonych badań ujawniły polimorfizm genów kodujących pertaktynę i toksynę krztuścową, (antygeny, które decydują o zjadliwości bakterii) [2]. To odkrycie jest dowodem słuszności ewolucji szczepionkowej, upowszechnianej w związku z niską skutecznością starych szczepionek, wynikającej z postępujących zmian w kodzie genetycznym krążących bakterii.

Summary

Pertussis has re-emerged in low mortality countries in the past because of low coverage after a vaccine scare in the 1980 s (in the United Kingdom) or the use with vaccines with poor efficacy (Canada, Sweden). Sweden and Germany stopped their vaccination programmes completely and only reinstituted vaccination for pertussis after years of recurrent epidemics whooping cough. More recently some countries with sustained high coverage have experienced increases in pertussis, especially in older children and adults, the reason for which are complex. After an outbreak of pertussis in the Netherlands in 1996, polymorphisms in the genes coding for Bordetella pertussis virulence factors pertactin and pertussis toxin were reported as evidence for vaccine driven evolution of circulating strains that has led to a fall in vaccine efficacy.

Słowa kluczowe/Key words

odżywający ◗ krztusiec ◗ szczepionki ◗ pertaktyna
re-emerged ◗ pertussis ◗ vaccines ◗ pertactin

Od około 40 lat krztusiec był chorobą ustępującą w krajach, które wprowadziły masowe szczepienia. Polska dołączyła do tych krajów w 1960 roku, wprowadzając szczepionkę skojarzoną przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi DTPw, do stosowania w pierwszym i drugim r.ż. Od 1952 roku 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 piątego r.ż. po pełnym cyklu szczepień szczepionką DTPw. Przypuszcza się, że za wzrost zachorowalności odpowiedzialna jest zmiana antygenowa krążących szczepów *Bordetella pertussis* [3] lub spadek odporności poszczepiennej, co jest wynikiem niepodawania dawek przypominających szczepionki (wg kalendarza szczepień z 2002 roku ostatnia dawka przypominająca przypadała na 16–18 m. ż.). Odporność po szczepieniu krztuśca wygasa po około 5–10 latach [4].

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 komponencie krztuścowej.

Alert

W 2000 roku Unia Europejska ogłosiła alert dotyczący niebezpieczeństwa, jakie niesie odżywający krztusiec. W 2000 roku krztusiec był przyczyną 300 000 zgonów wśród dzieci [5]. Raporty o wzmożonej zapadalności na krztusiec pochodziły z państw o niskiej umieralność i wysokiej wyszczepialności. Masywne zachorowania zanotowano w Holandii w 1998 roku, tam też wkrótce odkryto polimorfizm genów, kodujących pertaktynę i toksynę krztuścową, dwa najbardziej zjadliwe antygeny bakterii *Bordetella pertussis*. Odkrycie to tłumaczy niską skuteczność stosowanych od lat pełnokomórkowych szczepionek przeciw krztuścowi Pw. Szczepionki pełnokomórkowe zawierają zabite bakterie krztuśca, jednak zawarta w nich cała gama antygenów (ponad 3000) stosunkowo często wyzwala niepożądane odczyny poszczepienne (tab. 1) [6].

dr med.
Maria Mrozińska
ordynator Oddziału Pediatrycznego Szpitala Zachodniego w Grodzisku Mazowieckim
mgr
Ewa Mik
kierownik Mikrobiologii Szpitala Zachodniego w Grodzisku Mazowieckim

Szczepionka	Firma	Skład
D.T.COQ – szczepionka przeciw: błonicy tężcowi, krztuścowi	Aventis Pasteur	DT ≥ 30 j.m. TT ≥ 60 j.m. Inaktywowane pałeczki *B. Pertusis* ≥ 4 j.m.
TETRACOQ – szczepionka przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio	Aventis Pasteur	DT ≥ 30 j.m TT ≥ 60 j.m Inaktywowane pałeczki krztuśca ≥ 4 j.m Inaktywowana szczepionka przeciw Polio typ –1 = 1 dawka Inaktywowana szczepionka przeciw Poliotyp 2 = 1 dawka Inaktywowana szczepionka przeciw Polio typ –3 = 1 dawka
DTP – szczepionka przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi	Biomed-Kraków	DT ≥ 30 j.m. TT ≥ 40 j.m Zawiesina *B. Pertussis* ≥ 4 j.m.
Tritanrix HepB – szczepionka przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi, wzw B	GSK	DT ≥ 30 j.m. TT ≥ 40 j.m. Inaktywowany szczep *Bordetella pertussis* ≥ 4 j.m. Antygen wzw B (białko S) – 10 mg

▲ *Tab. 1. Szczepionki zarejestrowane w Polsce zawierające całą bakterię krztuśca.*

DT – toksoid błoniczy
TT – toksoid tężcowy
TP – toksoid krztuścowy
PT – toksyna krztuścowa
PRN – pertaktyna
FHA – fitohemaglutynina
DTPw – błonica, tężec, pełnokomórkowy krztusiec
DTPa – błonica, tężec, acelularny krztusiec (toksoid – odzjadliwiona toksyna)

Szczepionki przeciw krztuścowi

Spośród 3000 antygenów krztuśca pięć wykorzystuje się do produkcji szczepionek acelularnych (toksyna krztuścowa, hemaglutynina włókienkowa, pertaktyna, aglutynogen rzęskowy typ 2 i typ 3). W Polsce zarejestrowane są: szczepionki z pełnokomórkowym krztuścem (tab. 1) oraz jedno-, dwu-, trzy-i pięcioantygenowe acelularne szczepionki przeciw krztuścowi (tab. 2) [7].

Im więcej antygenów, tym większa skuteczność a również większa reaktogenność szczepionki [8].

Szczepionka	Firma	PT	FHA	PRN	Aglutynogen rzeskowy typ 2 + typ 3
Hexavac – szczepionka przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, Hib, wzw B	Aventis-Pasteur	25 µg	25 µg	–	–
Tripacel – szczepionka przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi	Aventis-Pasteur	10 µg	5 µg	3 µg	5 µg
Infanrix DTPa – szczepionka przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi	GSK	25 µg	25 µg	8 µg	–
INFANRIX-IPV-Hib – szczepionka przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, Hib	GSK	25 µg	25 µg	8 µg	–
Infanrix hexa – szczepionka przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, Hib, wzw B	GSK	25 µg	25 µg	8 µg	–
Infanrix penta – szczepionka przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, wzw B	GSK	25 µg	25 µg	8 µg	–
DTaP – szczepionka przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi	SSI	40 µg	–	–	–
DTaP-IPV – szczepionka przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi	SSI	40 µg	–	–	–

▲ *Tab. 2. Szczepionki zarejestrowane w Polsce z acelularnym krztuścem – skład antygenów B. pertussis.*

Pertaktyna

Spośród pięciu antygenów (PT, FHA, PRN, aglutynogen typ 1 i typ 2) jedynie pertaktyna odpowiedzialna jest za powstanie długotrwałej odporności. Pobudza ona limfocyty T, które stymulują produkcje przeciwciał i komórek pamięci immunologicznej odpowiedzialnych za trwałą odpomość [9]. Przeciwciała antypertaktynowe pobudzają fagocytozę, najsilniejszy mechanizm immunologiczny odpowiedzialny za uśmiercanie bakterii krztuśca i ich eliminację z drzewa oskrzelowego. Tych właściwości nie mają przeciwciała przeciw toksynie krztuścowej, fitohemaglutyninie włókienkowej, przeciw fimbriom [10]. W badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na zwierzętach udowodniono, że przeciwciała antypertaktynowe chronią nabłonek dróg oddechowych przed inwazją bakterii *Bortedella pertussis*, zaś w połączeniu z fitohemaglutyniną stanowią ochronę dla OUN [11].

Pertaktyna to jedyny antygen szczepionek acelularnych indukujący produkcję opsonin (IgM) niezbędnych w procesie fagocytozy [10]. Szczepionki zawierające pertaktynę (trzy, cztero- i pięcioantygenowe) chronią przed zachorowaniem, zaś jedno- (PT) i dwu antygenowe (PT + FHA) łagodzą objawy choroby [11]. Pertaktyna jest białkową adhezyną znajdującą się w ścianie komórkowej bakterii. Pierwszy raz wyizolowana w 1985 roku z bakterii *Bordetella bronchiseptica*, potem kolejno z *B. pertussis* i *B. parapertussis*. PRN łączy się bezpośrednio z komórkami eukariotycznymi żywiciela. Szczepienie podobnie jak zakażenie, wyzwala odporność komórkową, a także produkcję przeciwciał [11]. Poziom przeciwciał anty PRN zależy od ilości pertaktyny w szczepionce i ściśle koreluje z ich działaniem ochronnym (tab. 2) [10].

W erze szczepień coraz częściej izolowane są szczepy bakterii *B. pertussis*, zawierające nieszczepionkowe typy pertaktyny. Przypuszcza się, iż szczepienia wpłynęły na zmianę struktury *B. pertussis*. Występujący od niedawna polimorfizm pertaktyny wywołuje brak skuteczności tych samych od kilkudziesięciu lat szczepionek i zmusza do zastępowania ich nowymi, bezpiecznymi i skutecznymi. ■

Piśmiennictwo:

1. Skowronski D. M., De Serres G., MacDonald D., Wu W., Shaw C., Macnabb J., et al.: The changing age and seasonal profile of pertussis ina Canada, J Infect Dis 2002; 185: 1448–1453.
2. Mooi F. R.: Polymorphism in the Bordetela pertussis virulence factors P.69 pertactin and pertussis toxin in the Netherlands: Temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution, Infect Immunity 1998; 66: 670–675.
3. Gzyl A., Augustynowicz E., van Loo I., Slusarczyk J.: Temporal nucleotide changes in pertactin and pertusis toxin genes in Bordetella pertussis strains isolated from clinical cases in Poland, Vaccine, 2001 Nov 12; 20 (3–4): 299–303.
4. Editorials: Whooping cough – a continuing problem, BMJ 2002; 324: 1537-15-38 (29 June).
5. World Health Organization. World Health Report 2001. Mental health: new understanding, new hope.
6. Koneman et all: Color Atlas & Textbook of Diagnostic Microbiology. Edited by: Lippincott – Raven Philadelphia, 1997.
7. Mazurowska-Magdzik W.: Program szczepień ochronnych w Polsce w 2002 – Możliwość jego realizacji przy użyciu zarejestrowanych szczepionek skojarzonych, GSK, 2002.
8. Decker M. D.: Childchood immunisations 2000 – Acellular pertussis vaccines, Pediatric Clinics of North America; 2000, 47.
9. Plotkin: Vaccines, 3th ed., Copyright 1999, W. B. Saunders Company.
10. Hellwig S. M. et al: Crucial Role of Antibodies to Pertactin in Bordetella pertussis Immunity, J Innfect Diseases, 2003; 188: 738–742.
11. Kurstak E.: Modern Vaccinology, Edited by Plenum Medical, New York, 1994.