

# **Jak realizować obowiązkowe szczepienia przeciwko pneumokokom**

**Ewa Bernatowska**

**Klinika Immunologii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”**

# **Program Szczepień Ochronnych na 2017 wprowadzenie powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom dzieci do 2 roku życia**

- Decyzja o ich wprowadzeniu tych szczepień ma kluczowe znaczenie dla ograniczenia zakażeń pneumokokowych, gdyż choroby związane z zakażeniami pneumokokowymi, głównie zapalenia płuc są każdego roku przyczyną zgonów u około 1,6 mln ludzi, w tym u około pół miliona dzieci poniżej 5 roku życia. Powszechne szczepienia poprawią stan zdrowia zaszczepionych dzieci ale także mogą mieć wpływ na nieszczepioną populację.
- Dostępne są na rynku dwie szczepionki: PCV-10 (zawierająca 10 serotypów pneumokoka) i PCV-13 (zawierająca 13 serotypów pneumokoka) są bezpieczne, skuteczne i immunogenne w stosunku do antygenów pneumokoka zawartych w szczepionce.

# Powszechne szczepienia przeciwko pneumokokom szczepionką PCV7/PCV13 w Kielcach od ponad 10 lat

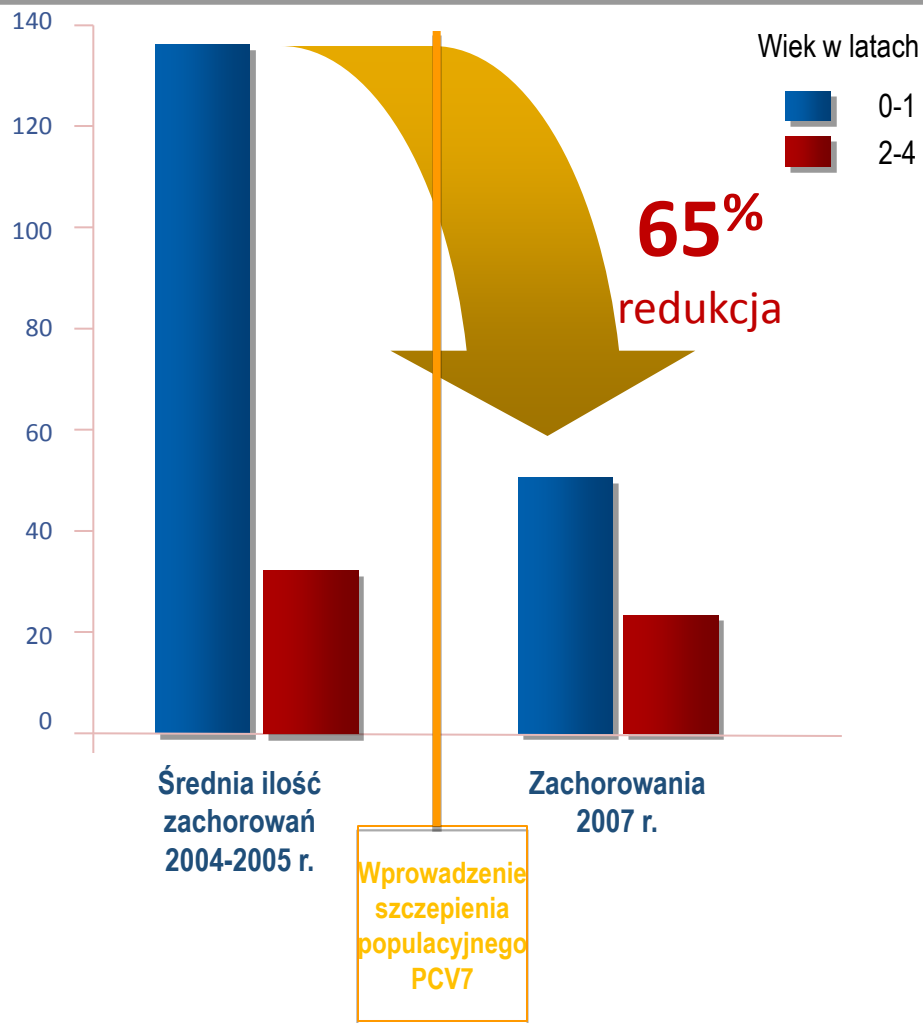
*Jedynе badanie epidemiologiczne przeprowadzone w Polsce*

- Po roku od wprowadzenia szczepień ochronnych przeciwko pneumokokom odnotowano spadek o 65% zapaleń płuc wymagających hospitalizacji w grupie dzieci do 1 roku życia .
- Efekt odporności zbiorowiskowej w odniesieniu do zapaleń płuc widoczny był już po 7 latach od wprowadzenia powszechnych szczepień PCV7/PCV13 (2+1) – u osób 65+ istotnie statystyczny spadek zapaleń płuc wymagających szpitalnego leczenia wynosił 66,5%.
- Odporność zbiorowiskowa wyrażająca się spadkiem zapaleń płuc jest efektem radykalnej redukcji nosicielstwa pneumokoków w odniesieniu do penicylinoopornych serotypów szczepionkowych w warunkach polskich (6,5% vs. 50,5%,  $p < 0,0001$ ). Dzięki wysokiej immunogenności i najszerszemu pokryciu serotypów wywołujących IChP szczepionka PCV13 w tak skuteczny sposób redukuje nosicielstwo.
- Indukuje tym samym odporność zbiorowiskową wobec zapaleń płuc, z której przede wszystkim korzystają osoby starsze. W tej grupie chorych obserwuje się największą liczbę zgonów w przebiegu zapaleń płuc z bakterią, u których serotyp 3 jest najczęstszą przyczyną IChP

# Wprowadzenie powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom (Prevenar) w 2006 roku w Kielcach – redukcja hospitalizacji z powodu zapalenia płuc

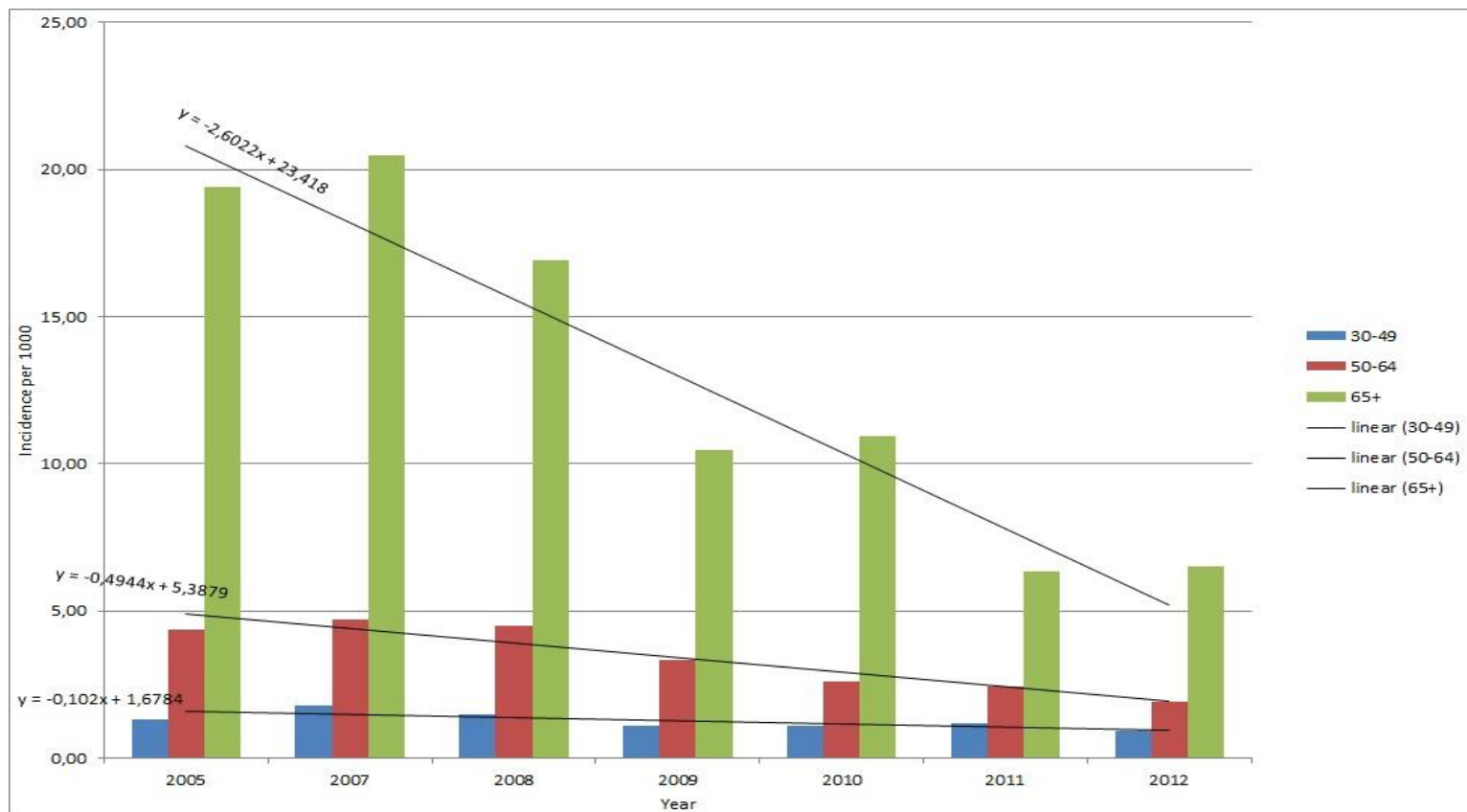


## Hospitalizacja dzieci z powodu zapaleń płuc w Kielcach w 2007 roku



W Kielcach już po roku od wprowadzenia szczepień ochronnych przeciwko pneumokokom odnotowano spadek o 65% zapaleń płuc wymagających hospitalizacji w grupie dzieci do 1 roku życia .

# Efekt odporności zbiorowiskowej w odniesieniu do zapaleń płuc był widoczny już po 7 latach powszechnych szczepień PCV7/PCV13 (2+1) w Kielce



W Kielcach na przestrzeni ostatnich 10 lat radykalnej redukcji uległo nosicielstwo szczepów opornych na antybiotyki co istotnie zmniejszyło liczbę hospitalizacji z powodu zapaleń płuc u wśród szczepionych dzieci do lat 5 oraz u osób starszych o 66,5% spadła liczba hospitalizacji z powodu zapaleń płuc w porównaniu do okresu przed wprowadzeniem szczepień.

**Spadek zachorowań na zapalenia płuc w grupie ; 30-49, 50-64, 65+ w latach 2005-2012**

# Różnice między danymi epidemiologicznymi oraz efektywnością szczepionek PCV13 i PCV10

- Na przestrzeni ostatnich 5 lat szczepionka PCV13 dawała wyższe o 20 % pokrycie serotypów odpowiedzialnych za IChP niż szczepionka PCV10, wynika to z dodatkowych serotypów zawartych w szczepionce PCV13: 3, 6A i 19A
- Szczepionka PCV13 w porównaniu ze szczepionką PCV10 zapewnia prawie 100% pokrycie serotypów antybiotykoopornych, w tym szczególnie zjadliwego serotypu 19A, a także istotnie ogranicza zakażenia wywołane serotypem 3, który jest najczęstszą przyczyną IChP a także jest pierwszą przyczyną zgonów w przebiegu zakażeń pneumokokowych w Polsce.
- Obie szczepionki PCV13 i PCV10 zapewniają pokrycie w zakresie zawartych w nich serotypów, wytwarzając efekt odporności zbiorowiskowej (chroniąc nieszczepioną populację) wobec IChP.
- Szczepionka PCV13 jest jedyną szczepionką, która radykalnie redukuje nosicielstwo pneumokoków odniesieniu do penicylinoopornych serotypów szczepionkowych. Indukuje tym samym odporność zbiorowiskową wobec zapaleń płuc we wszystkich grupach wiekowych zarówno w badaniach polskich jak i w wielu badaniach w innych krajach. Wpływ szczepionki PCV10 na nosicielstwo nie jest jednoznaczny - szczepionka PCV10 w badaniach fińskich wykazała odporność zbiorowiskową w kontekście zapaleń płuc jedynie wobec dzieci do 7 roku życia.
- W dłuższym okresie czasu nie potwierdzają się obserwacje o odporności krzyżowej w odniesieniu do serotypu 19A, którą początkowo przypisywano szczepionce PCV10. Jedynie szczepionka PCV13 zapewnia ochronę przed serotypem 19A zarówno w populacji szczepionej jak i nie szczepionej.
- Szczepionka PCV13 zapewnia najszerszą ochronę przed zakażeniami pneumokokowymi od 6 tygodnia życia po późną starość. Szczepionka PCV10 jest szczepionką o udowodnionym profilu bezpieczeństwa i efektywności u dzieci do 2 roku życia w zakresie serotypów w niej zawartych, po 2 roku życia immunogenność jest mniejsza wymagane są 2 dawki dla ochrony przed zakażeniem,
- Szczepionka PCV13 jest jedyną rekomendowaną przez towarzystwa naukowe i gremia opiniotwórcze szczepionką do stosowania w grupach ryzyka w wybranych chorobach przewlekłych we wszystkich grupach wiekowych oraz w populacji osób 65+.

# **Czy istnieje tż. odporność krzyżowa w odniesieniu do serotypu 19A ?**

- Dłuższy okres obserwacji nie potwierdza odporności krzyżowej w odniesieniu do serotypu 19A, którą początkowo przypisywano szczepionce PCV10 . Potwierdzają to obserwacje fińskie, gdzie od 2010 stosowana jest szczepionka PCV10.
- Badania fińskie wykazały, że powszechne szczepienia PCV10 nie mają wpływu na spadek zachorowań u dzieci powyżej 2 roku życia, gdzie w populacji fińskiej obserwuje się wyraźny, dość raptowny wzrost zachorowań na IChP, u osób starszych z IChP wywołany jest głównie przez serotyp 19A (13).
- W Finlandii jest systematyczny wzrost zachorowań z każdym rokiem z 12,9/100 000 w 2014 do 14,9/100 000 w 2015, a serotypy 3 i 19A są na pierwszym miejscu wśród izolatów pochodzących z krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego pacjentów z IChP(1).
- Tak więc Finlandia jest jednym z krajów, gdzie szczepionka jest ewidentną przyczyną wzrostu zachorowań na zakażenia wywołane serotypem 19A i to przede wszystkim w starszych grupach wiekowych (1).
- Potwierdza to tezę, że szczepionka PCV10 zapewnia ochronę jedynie przed serotypami zawartymi w szczepionce . W innych krajach, gdzie wprowadzono szczepienia PCV10 obserwuje również wzrost zakażeń serotypem 19A. Z tego powodu w Quebecu, okresowo również w Nowej Zelandii zastąpiono szczepionkę PCV10 szczepionką PCV13 (2).
- W Holandii w latach 2011-2013 po zastąpieniu PCV7 szczepionką PCV10 wydawało się, że następuje lekki spadek zachorowań szczepami nie zawartymi w szczepionce, szczególnie wywołanych serotypem 19A. Jednak w kolejnym roku nastąpił powolny wzrost zachorowań w grupie dzieci poniżej 5 roku życia oraz w grupie 50-60 latków. W 2015-2016 wśród rozpoznanych zachorowań na IChP, 21% wywołanych było przez serotypy 3,6A i 19A, które nie występują w szczepionce PCV10 (3). Te obserwacje jak i pozostałe są kolejnymi potwierdzeniem, że tż. odporność krzyżowa PCV10 wobec serotypu 19A jest nieefektywna.

**1. Jokinen J et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children-a population-based study. PLOS ONE. 2015 10(3): e0120290. doi:10.1371/journal.pone.0120290.**

**2. Loo JD et al. Systematic review of indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization. Pediatr Infect Dis J 2014; 33: S161–S171.**

**3. The National Immunisation Programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2015-2016. RIVM Report 2016-0141**

# Stanowisko Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia

Na podstawie dostępnych badań i doświadczeń w stosowaniu obu szczepionek w kraju i zagranicą Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia biorąc pod uwagę właściwości dwóch obecnie stosowanych w Polsce szczepionek zarekomendował szczepionkę PCV13 do realizacji powszechnych szczepień ochronnych u dzieci do 2 roku życia w ramach szczepień obowiązkowych na 2017

Jednak o wyborze szczepionki do PSO przeważało kryterium ceny.



**Zgodnie z PSO na 2017 rok szczepienia w grupach ryzyka pozostają bez zmian. Dzieci od 6 tygodnia do 5 roku życia, u których rozpoznaje się chorobę przewlekłą wymienioną w PSO na 2017 rok powinny być szczepione szczepionką PCV13. Należy zwrócić uwagę na grupę wcześniaków poniżej 27 tygodnia ciąży dla których szczepionka PCV 10 nie ma rejestracji**

**Rekomendacje dla Grup Ryzyka** wydały towarzystwa naukowe:

- Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego
- Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej
- Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej
- oraz Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia.

Ministerstwo Zdrowia zapewnia całoroczną dostępność szczepionki PCV13 do realizacji szczepień w Grupach Ryzyka

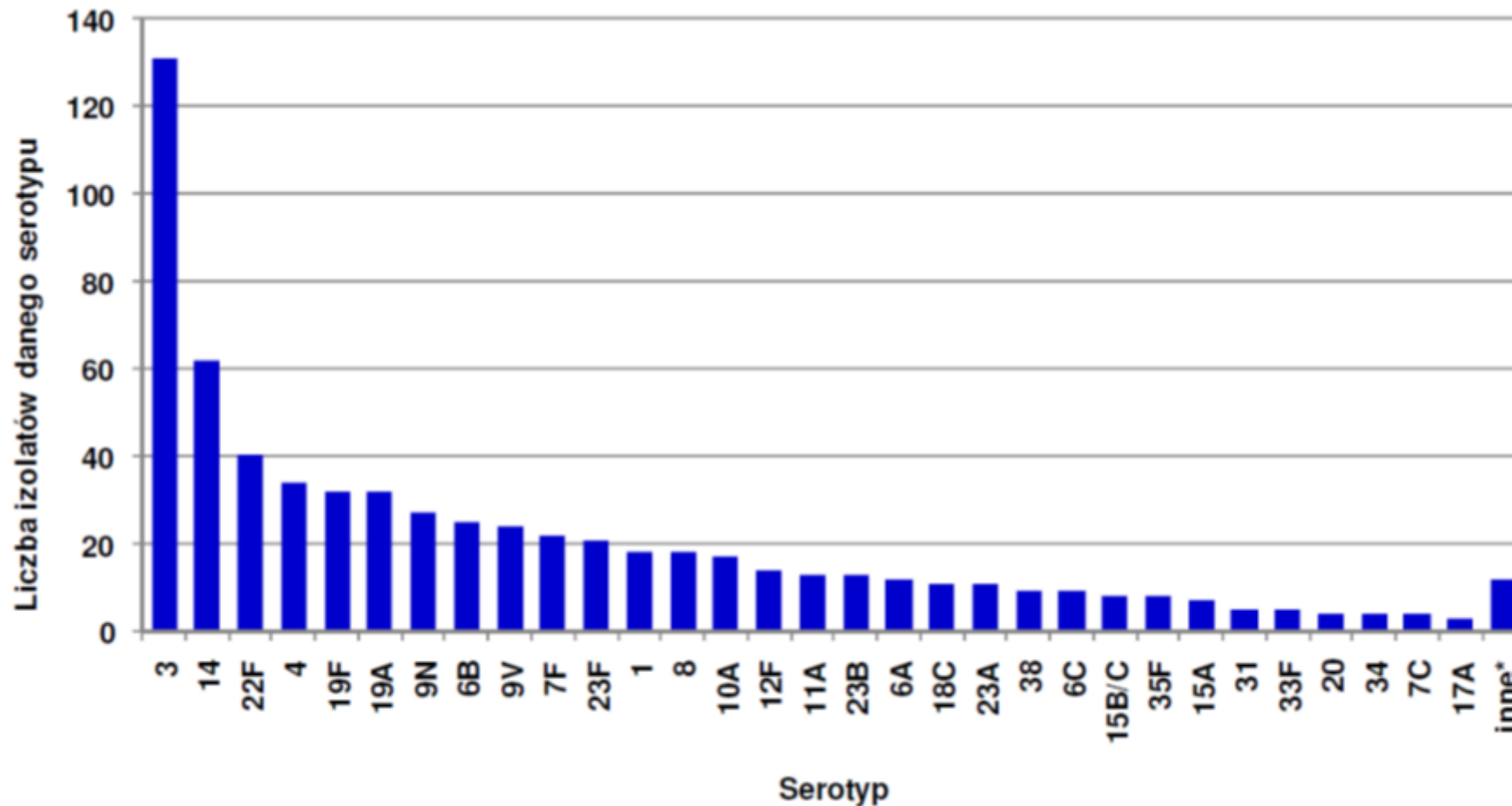
# Szczepionka PCV10 w lutym 2017 roku uzyskała rejestrację do podawania w grupach ryzyka na podstawie dwu badań u pacjentów z HIV i anemią sierpowatą

- W badaniu klinicznym przeprowadzonym w Republice Południowej Afryki u niemowląt z HIV oceniano c szczepionki. W ChPL szczepionki zawarta jest informacja, że obserwowano utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej do 15 miesięcy po szczepieniu uzupełniającym w stosunku do większości serotypów zawartych w szczepionce. Z pracy będącej podstawą rejestracji wynika, że procent dzieci ze stężeniem przeciwciał  $\geq 0.2 \text{ mg/ml}$  wynosił  $\geq 97\%$  po upływie miesiąca po szczepieniu pierwotnym oraz  $\geq 98.5\%$  po podaniu dawki przypominającej, z wyjątkiem serotypów **6B i 23F**.
- Po cyklu szczepień pierwotnych funkcyjna **odpowiedź przeciwciał była niższa u dzieci HIV dodatnich wobec wszystkich serotypów**, procent dzieci z aktywnością opsonofagocytarną przeciwciał (OPA) z poziomem  $\geq 8$  wynosił odpowiednio  $\geq 72\%$ ,  $\geq 81\%$ , and  $\geq 79\%$  u dzieci: HIV+, HIV narażonych/nie zakażonych, HIV- nie narażonych/nie zakażonych.
- W badaniu klinicznym przeprowadzonym w Burkina Faso, w którym oceniano c immunologiczną na każdy z w zawartych w szczepionce. Miesiąc po cyklu szczepień pierwotnych stężenie przeciwciał  $\geq 0.2 \mu\text{g/ml}$  wynosił  $\geq 98\%$ , wobec każdego serotypu badanych niemowląt w obu grupach dzieci z i bez anemii sierpowatej **z wyjątkiem przeciwciał 6B ( $\geq 85\%$ ) i 23F ( $\geq 89.1\%$ )**.
- Szczepionka PCV10 generalnie wykazuje słabszą immunogenność u dzieci powyżej 2 roku życia, gdzie dla u dzieci zdrowych dla uzyskania odporności potrzebne są 2 dawki szczepionki, podczas gdy wystarczy 1 dawka szczepionki PCV13 dla wytworzenia ochrony u dzieci od 2-5 roku życia.
- **Szczepionka PCV10 jak dotąd nie ma też rekomendacji w grupach ryzyka. Być może w przyszłości badania szczepień skojarzonych PCV10/ PPV23 poprawią odpowiedź poszczepienną, i staną się podstawą do rekomendacji w tej grupie dzieci w wybranych chorobach przewlekłych.**

# Kategorie ryzyka inwazyjnej choroby pneumokokowej - przegląd piśmiennictwa

Chorzy z prawidłową odpornością	Chorzy z brakiem lub obniżoną odpornością	Defekt genowy
Przewlekłe choroby serca	Wrodzone niedobory odporności nieswoistej	NEMO (IKBKG), IRAK4, MyD88
Przewlekłe choroby wątroby	Agammaglobulinemia	BLNK/SLP65, Btk (X – link), CD79A, CD79B, PIK3R1, TCF3
Przewlekłe choroby nerek	Ciężki złożony niedobór odporności (SCID)	Gamma Chain, IL21R, IL7, JAK 3, PNP, RAG1, RAG 2
Przewlekłe choroby układu oddechowego (np. mukowiscydoza)	Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID)	BAFFR, CD19, CD20, CD21, CD81, ICOS, LRBA, TACI, NFKB2
Przewlekłe choroby płuc/ dysplazja oskrzelowo-płucna	Niedobór dopełniacza: głównie wczesne komponenty; C1, C2, C3, C4	C1Q-alfa, C1Q – beta, C1Q – gamma, C1r, C1s
Przewlekła/ciężka astma Nawracające zakażenia płuc	Wtórne niedobory odporności (np.: HIV)	
Pacjenci w okresie poprzedzającym transplantację narządów	Przeszczepienie szpiku, hematopoetycznych komórek krwiotwórczych lub narządów	
Nieprawidłowości OUN, płynotok, szanty w obrębie OUN Implanty ślimakowe	Choroby nowotworowe ; chłoniak nie Hodgkinowski, inne chłoniaki, białaczki oraz inne choroby dotyczące układu krwiotwórczego.	
Choroby metaboliczne (np. cukrzyca)	Brak śledziony lub jej dysfunkcja, w tym niedokrwistość sierpowata	
Celiakia	Immunosupresja w przebiegu leczenia	
Rezydenci domów opieki/osoby przewlekłe chore przebywające w opiece domowej	Aberracje chromosomalne (np. zespół Downa)	
Palacze/osoby narażone na dym	Zespół nerczycowy	
Wcześnieiki		

## Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za inwazyjną chorobę pneumokokową w 2015 roku (n=655)



**Szczepienia PCV13 i PPSV23 przeciwko zakażeniom pneumokokowym osób z grup ryzyka; dzieci od 6 r.ż., ludzi dorosłych i osób starszych powyżej 65 r.ż.**

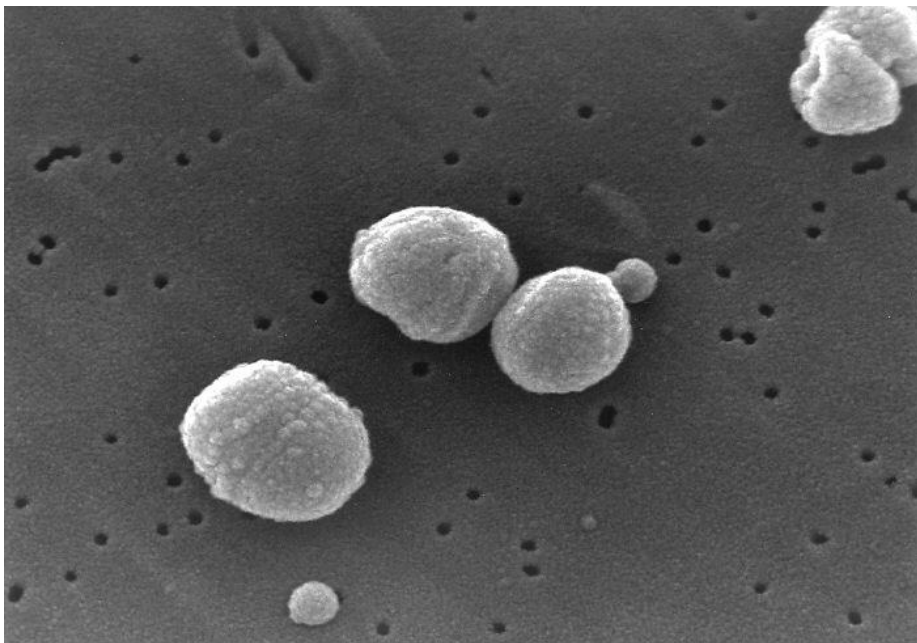
**Rekomendacje PZEdsPSO, ACIP, MMWR, September 4, 2015/Vol.64/ no.34; 944-947 oraz ChPL szczepionki PCV13.**

Grupy ryzyka	PCV13	PPSV23
<b>Bez zaburzeń odporności</b> Przewlekłe choroby serca* Przewlekłe choroby płuc, w tym astma* Cukrzyca* Alkoholizm Przewlekłe choroby wątroby w tym marskość* Palenie papierosów	jedna dawka szczepionki zgodnie z rejestracją w zapobieganiu IChP i zapaleniu płuc - ChPL	jedna dawka PPSV 23 ≥ 8 tygodniach po PCV13
<b>Bez zaburzeń odporności</b> Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego* Implant ślimakowy*	jedna dawka szczepionki wg rekomendacji ACIP, MMWR, PZEdsPSO i ChPL	
<b>Zaburzenia odporności</b> Osoby z anatomiczną i czynnością asplenią Sferocytoza* Inne hemoglobinopatie* Wrodzona i nabyta asplenia*	jedna dawka szczepionki wg rekomendacji ACIP, PZEdsPSO i ChPL	jedna dawka PPSV 23 ≥ 8 tygodniach po PCV13, oraz 2. dawka po 5 latach od podania pierwszej dawki PPSV23
<b>Zaburzenia odporności</b> Wrodzone i nabyte zaburzenia odporności* Zakażenie HIV* Przewlekłe choroby nerek* Zespół nerczycowy* Białaczka* Choroba Hodgina* Uogólniona choroba nowotworowa* Jatrogena immunosupresja* Transplantacja narządów* Szpiczak mnogi	jedna dawka szczepionki wg rekomendacji ACIP, PZEdsPSO i ChPL	jedna dawka PPSV 23 ≥ 8 tygodniach po PCV13 oraz 2. dawka po 5 latach od podania pierwszej dawki PPSV23
<b>Osoby starsze ≥ 65 r.ż.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osoby nieszczepione lub gdy nie pamiętają</li> <li>• Osoby poprzednio już zaszczepione PPSV</li> <li>• Gdy szczepienie PPSV miało miejsce przed 65 r.ż.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jedna dawka szczepionki PCV13, następnie po ≥ roku jedna dawka szczepionki PPSV</li> <li>• Od podania PPSV po ≥ roku, podać jedną dawkę PCV13</li> <li>• Od podania PPSV po ≥ roku, podać jedną dawkę PCV13, kolejna dawka przypominająca PPSV po 5 latach od podania PCV13</li> </ul>	

\*Dzieci objęte PSO – bezpłatne szczepienia obowiązkowe do 5 roku życia

# Rozmowa z rodzicami przed przystąpieniem do szczepień przeciwko pneumokokom

- Lekarze w rozmowie z rodzicami powinni informować o bezpłatnych szczepieniach przeciwko pneumokokom, o dostępności dwóch szczepionek, o różnicach pomiędzy szczepionkami (PCV10 i PCV13)
- Szczególnie zaznaczyć szerszą ochronę przed zakażeniami pneumokokowymi, którą zapewnia szczepionka PCV13 (dodatkowe serotypy 3, 6A, 19A)
- Poinformować, że jedyną szczepionką zapewniającą ochronę przed serotypem 19A jest PCV13, który jest najczęstszym wielolekoopornym serotypem w Polsce (dane KOROUN)
- W przypadku decyzji rodziców o zaszczepieniu dziecka szczepionką PCV13 schemat podawania powinien być 3+1.



- Dziękuję za uwagę