



Dr hab. n. med. Marcin Pasiarski prof. UJK, specjalista chorób wewnętrznych, hematolog, kierownik Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku w Świętokrzyskim Centrum Onkologii

Dostępne szczepionki przeciw pneumokokom dla pacjentów dorosłych w Polsce

Wśród dostępnych szczepionek stosowanych w profilaktyce chorób pneumokokowych u pacjentów dorosłych wyróżniamy dwa rodzaje: szczepionki polisacharydowe skoniugowane (ang. *Pneumococcal Conjugate Vaccine*, PCV) oraz szczepionki polisacharydowe nieskoniugowane (ang. *Pneumococcal Polysaccharide Vaccine*, PPSV lub PPV).

Wyżej wymienione rodzaje szczepionek nie są względem siebie tożsame, gdyż należą do różnych rodzajów szczepionek, oznaczanych odpowiednio poprzez skróty PCV i PPSV.

Poszczególne szczepionki różnią się m.in. mechanizmem działania czy wskazaniami rejestracyjnymi (grupą wiekową pacjentów, u której stosowanie jest dopuszczone), dlatego szczepionek należących do odpowiednich grup (PCV lub PPSV) nie można uznać za równoważne. Również szczepionki należące do tej samej grupy (np. PCV) mogą różnić się np. zakresem wskazań rejestracyjnych.

Wedle powyższego podziału, w Polsce dostępne są dwa produkty lecznicze o charakterze szczepionek przeciw pneumokokom, które są zarejestrowane do stosowania u pacjentów dorosłych, są to odpowiednio szczepionka PCV13, PCV20 oraz PPSV23. Szczepionka PCV13 może być stosowana zarówno u niemowląt, dzieci i młodzieży (od ukończenia 6. tygodnia do ukończenia 17. roku życia), jak i u pacjentów dorosłych (w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku). Szczepionka PCV20 została zarejestrowana we wskazaniu jakim jest czynne uodparnianie osób w wieku 18 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*. Z kolei szczepionka PPSV23 wskazana jest do stosowania u dzieci w wieku 2 lat i starszych, młodzieży oraz dorosłych. Należy nadmienić, iż w niniejszym dokumencie szczepionka PCV10 nie jest omówiona, gdyż jest ona wskazana do stosowania wyłącznie w populacji pediatrycznej (od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat). Szczepionka PCV13 zawiera 13 antygenów polisacharydów pneumokokowych skoniugowanych z białkiem nośnikowym (oznaczonych odpowiednio: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F). Szczepionka PCV20 zawiera 20 antygenów polisacharydów pneumokokowych skoniugowanych z białkiem nośnikowym (tj. 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F). Z kolei PPSV23 zawiera 23 nieskoniugowane antygeny polisacharydowe (tj. 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F).

Zgodnie z zapisami Programu Szczepień Ochronnych na rok 2022 (PSO 2022) szczepienia przeciw pneumokokom u osób dorosłych opisane zostały w sekcji „II. SZCZEPIENIA ZALECANE”. W dokumencie zaznaczono, że liczba dawek i schemat szczepienia powinny odbywać się według wskazań producenta danej szczepionki. W przypadku szczepień przeciw pneumokokom u osób dorosłych z grup ryzyka oraz osób starszych rekomendowane schematy szczepień każdorazowo rozpoczynają się od podania szczepionki PCV13, a szczepionka PPSV23 podawana jest w drugiej kolejności z zachowaniem odpowiedniego odstępu czasowego. Schematy według PSO 2022 zostały opisane poniżej.

- 1) Szczepienia osób dorosłych w grupach ryzyka realizowane w schemacie 1 dawka szczepionki skoniugowanej PCV13 oraz 1 dawka szczepionki polisacharydowej PPSV23, w odstępie przynajmniej 8 tygodni,
- 2) Szczepienia osób w wieku 65 lat i starszych realizowane są w schemacie 1 dawka szczepionki skoniugowanej PCV13 oraz 1 dawka szczepionki polisacharydowej PPSV23, w odstępie przynajmniej 1 roku.

Zgodnie z zaleceniami producentów szczepionek, szczepionka PCV13 u pacjentów dorosłych podawana jest w jednej dawce (z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku, dla których zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki szczepionki). Szczepionkę PCV20 należy podawać w pojedynczej dawce osobom w wieku 18 lat i starszym. Z kolei w przypadku szczepionki PPSV23, w pewnych przypadkach, w wieku podeszłym zalecane jest powtórne podanie szczepionki (tj. w przypadku pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia śmiertelnej choroby pneumokokowej, a szczepienie przeciw zakażeniom pneumokokowym wykonano u nich co najmniej 3 lata wcześniej, a także kiedy zachodzi szybki spadek poziomu przeciwciał przeciw pneumokokom).

Oprócz powyższego należy podkreślić znaczne różnice w sposobie działania tych szczepionek i znacząco różną biologiczną skuteczność. Każde szczepienie wywołuje pojawienie się lub zwiększenie miana przeciwciał przeciw pneumokokom po szczepieniu. W przypadku obu szczepionek obserwujemy ich znaczący wzrost. Mechanizm działania tych preparatów jest odmienny i co za tym idzie skuteczność tych szczepień jest różna.

W przypadku szczepionki PPSV23 mamy do czynienia z tzw. szczepionką polisacharydową nieskoniugowaną, co oznacza, że w jej skład wchodzi tylko cukrowy (polisacharydowy) antygen bakteryjny. To on jest odpowiedzialny za stymulację określonej grupy komórek układu odpornościowego (limfocytów B) i pobudzenie ich do produkcji przeciwciał. Jednak każde takie szczepienie, jakkolwiek podnosi miano przeciwciał i zwiększa ochronę przeciw zakażeniom pneumokokom, niestety uszczupla pulę komórek zdolnych te przeciwciała wytworzyć. Mechanizm działania tej szczepionki wykorzystuje naturalny rezerwuar komórek pamięci, który posiadamy w naszych organizmach, ale niestety nie powiększa go, a wręcz przeciwnie doprowadza do jego uszczuplenia. Każdorazowe szczepienie tylko szczepionką PPSV23 doprowadza więc do przejściowego wzrostu ilości przeciwciał, ale też nie odtwarza tych komórek, które te przeciwciała wyprodukowały. Ponadto wykazano, że ponowne podanie szczepionki polisacharydowej nieskoniugowanej (PPSV23) doprowadza do wystąpienia słabszej odpowiedzi immunologicznej, co określamy mianem efektu hiporesponsywności. Szczepienie z zastosowaniem szczepionki niskoniugowanej (PPSV23), nie wpływa zatem na jedną z zasadniczych i podstawowych funkcji układu odpornościowego jaką jest pamięć immunologiczna. W podobny sposób działają wszystkie szczepionki polisacharydowe nieskoniugowane. Zatem początkowa korzyść – w tym finansowa – jest tylko pozorna, ponieważ w czasie od kilku do kilkunastu miesięcy miano przeciwciał może spaść poniżej ochronnego i staje się konieczne ponowne szczepienie z zastosowaniem szczepionki PPSV23, które znów uszczupli pulę komórek odpowiedzialnych za pamięć immunologiczną. Warto zaznaczyć, iż spadek poziomu przeciwciał poszczepiennych u danego pacjenta jest wynikiem wielu zmiennych m.in. funkcjonowania układu immunologicznego, chorób współistniejących, wieku oraz innych czynników osobniczych. Z uwagi na ten fakt, trudno jest jednoznacznie wskazać moment konieczności ponownego podania szczepionki wynikający ze spadku poziomu przeciwciał ochronnych.



Oznaczanie poziomu przeciwciał ochronnych, nie jest rutynową praktyką, dlatego u różnych pacjentów, poziom ochrony przed chorobami wywołanymi przez pneumokoki jest trudny do przewidzenia. Z powyższych względów, odpowiednie zabezpieczenie pacjenta może być problematyczne.

Inny sposób działania wykazuje szczepionka PCV13 – czyli szczepionka polisacharydowa skoniugowana 13-walentna. Szczepionka skoniugowana (PCV) oprócz samego polisacharydowego (cukrowego) antygeny bakteryjnego zawiera białkowy nośnik dla tego antygeny (w przypadku PCV13 jest to białko CRM197). To sprawia, że w układzie odpornościowym zostaje uruchomiony szereg dodatkowych procesów, które oprócz tego, że prowadzą do wytworzenia przeciwciał przeciw pneumokokom to dodatkowo odtwarzają i powiększają ilość komórek odpowiedzialnych za powstawanie pamięci immunologicznej. Nie dochodzi zatem do wyczerpania rezerwuaru komórek (jak ma to miejsce w przypadku szczepionki PPSV23), które są w stanie produkować przeciwciała przeciw pneumokokom, wręcz przeciwnie zwiększa się ich ilość. W takiej sytuacji nawet jeśli ilość przeciwciał po szczepieniu spadnie ich miano może po kontakcie z bakterią (antygenem) szybko wzrosnąć właśnie poprzez aktywację komórek pamięci. Co więcej mechanizm ten wykorzystuje się jak to wyżej przedstawiono stosując najpierw szczepienie PCV13, a dopiero później PPSV23 (zgodnie ze wskazaniami zaleceń ACIP 2019, 2022 oraz GIS). Mamy zatem całkowicie inny mechanizm działania tych szczepionek i nie można w tym wypadku w żadnym razie mówić o ich równoważności.

Co więcej, warto również wspomnieć o tym, że osoby starsze słabiej reagują na szczepienia z racji biologicznego starzenia się układu odpornościowego (tzw. immunosenescencja), zatem szczepionka o znacznie efektywniejszym mechanizmie działania, jaką jest PCV13, jest tu zdecydowanie lepszym i skuteczniejszym rozwiązaniem. Trzeba także pamiętać, że w populacji ogólnej są osoby z zaburzeniami odporności zwłaszcza wtórnymi, a wbrew powszechnej opinii nie jest to mała grupa (z definicji obejmuje ona szereg chorób przewlekłych od niedożywienia po choroby nowotworowe), która słabiej odpowiada na szczepienia szczepionkami polisacharydowymi nieskoniugowanymi (PPSV). W wielu różnych badaniach udowodniono bardzo dobrą odpowiedź na szczepienie w tej szczególnej grupie pacjentów po zastosowaniu PCV13. Z kolei, w przypadku PPSV23, dane wskazują, że odpowiedź immunologiczna na szczepienie po zakończeniu chemioterapii i (lub) radioterapii chorób nowotworowych może być obniżona i może nie zabezpieczać przed zachorowaniem. Niezależnie jednak od stanu układu odpornościowego, biorąc pod uwagę całą powyższą argumentację, nie może być mowy o równoważności szczepionki PCV13 z PPSV23. Dodatkowo, zgodnie z zapisami PSO 2022, zalecany schemat szczepienia w Polsce obejmuje podanie szczepionki polisacharydowej skoniugowanej (PCV13) w pierwszej kolejności.

Realizując program szczepień ochronnych jesteśmy zatem zobligowani do wzięcia pod uwagę licznych aspektów, które pozwalają zrozumieć dlaczego nie możemy mówić o równoważności w opisanym powyżej przypadku. Dopiero przeprowadzenie takiego rozumowania stanowi podstawę do wyboru możliwie najkorzystniejszego dla populacji wariantu szczepień. Dlatego zgodnie z dostępną wiedzą oraz rekomendacjami, lokalne programy szczepień przeciwko pneumokokom skierowane dla osób starszych powinny być realizowane z zastosowaniem szczepionek skoniugowanych o możliwie jak najszerszej ochronie.

Dokument przygotowano na podstawie danych literaturowych:

1. <https://www.gdziepolek.pl/produkty/63946/prevenar-13-iniekcja/apteki>, dostęp: 11.04.2022
2. <https://www.gdziepolek.pl/produkty/62574/pneumovax-23-iniekcja/apteki#stacjonarne>,dostęp: 11.04.2022
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Prevenar 13. Data ostatniej aktualizacji 25.11.2020.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Pneumovax 23. Data ostatniej aktualizacji 09.07.2019.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Synflorix. Data ostatniej aktualizacji 22.11.2018.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Apexnar. Data ostatniej aktualizacji 14.02.2022.
7. Berical AC, Harris D, Dela Cruz CS, Possick JD. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(6):933-944. doi:10.1513/AnnalsATS.201511-778FR
8. Avci FY, Li X, Tsuji M, Kasper DL. A mechanism for glycoconjugate vaccine activation of the adaptive immune system and its implications for vaccine design. *Nat Med.* 2011;17(12):1602-1609. Published 2011 Nov 20. doi:10.1038/nm.2535
9. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(3):213-220. doi:10.1038/nri2494
10. Wytyczne CDC: <https://search.cdc.gov/search/index.html?query=PCV13&siteLimit=vaccines&dpag=1> (dostęp 02.06.2022)
11. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine.* 2013;31(35):3594-3602. doi:10.1016/j.vaccine.2013.04.084
12. Pletz MW, Maus U, Krug N, Welte T, Lode H. Pneumococcal vaccines mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32(3):199-206. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.01.021
13. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilišvili T. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:1069–1075. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6846a5>
14. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:109–117. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7104a1>
15. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2022. Dokument dostępny: <https://www.gov.pl/web/gis/program-szczepien-ochronnych-na-rok-2022> (dostęp 02.06.2022)