

Gorączka – niepożądany odczyn poszczepienny po podaniu szczepionki Prevenar 13 – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Fever – post-vaccine adverse reaction after vaccination with Prevenar 13 – case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska, Anna Flotyńska-Adamczyk

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Dwoinka zapalenia płuc, *Streptococcus pneumoniae*, potocznie nazywana pneumokokiem to powszechnie występująca bakteria wywołująca zakażenia niezwykle groźne dla zdrowia i życia człowieka. Inwazyjną chorobą pneumokokową szczególnie zagrożone są małe dzieci poniżej drugiego roku życia, u których choroba ta występuje znacznie częściej niż w innych grupach wiekowych. Szczepienie przeciwko inwazyjnemu zakażeniu *Streptococcus pneumoniae* należy do szczepień obowiązkowych w ramach Programu Szczepień Ochronnych w Polsce. Prevenar 13 to szczepionka skoniugowana zawierająca oczyszczone polisacharydy otoczkowe 13 serotypów pneumokoków połączonych z nośnikiem białkowym, która chroni przed zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, sepsą, bakteriami, zapaleniem płuc oraz zapaleniem ucha wywoływanym przez serotypy pneumokoków zawartych w szczepionce. W zależności od wieku oraz wskazań producenta szczepienie obejmuje 1-4 dawki. Po podaniu każdej dawki szczepionki może wystąpić niepożądany odczyn poszczepienny (NOP). **Materiał i metody.** Artykuł opisuje przebieg NOP u 28 tygodniowego chłopca po podaniu trzeciej dawki szczepionki, którego głównym objawem była podwyższona temperatura ciała do wartości 39,2°C. **Wyniki.** Wielokrotne podanie leków przeciwgorączkowych (paracetamol lub ibuprofen) nie przyniosło poprawy klinicznej. Dopiero terapia skojarzona obu lekami spowodowała obniżenie temperatury ciała dziecka do prawidłowych wartości. **Wnioski.** Przedstawiony w artykule NOP potwierdza ryzyko wystąpienia reakcji poszczepiennej w postaci podwyższonej temperatury ciała szczepionego. (*Farm Współ* 2023; 16: 120-126) doi: 10.53139/FW.20231614

Słowa kluczowe: *Streptococcus pneumoniae*, szczepionka skoniugowana, niepożądany odczyn poszczepienny

Summary

Introduction. *Streptococcus pneumoniae*, commonly known as pneumococci, is a common bacterium that causes extremely dangerous infections to human health and life. Young children under two years of age are at particular risk of invasive pneumococcal disease and are more likely to develop the disease than other age groups. Vaccination against invasive *Streptococcus pneumoniae* infection is one of the mandatory vaccinations under the Protective Vaccination Program in Poland. Prevenar 13 is a conjugate vaccine containing purified capsular polysaccharides of 13 pneumococcal serotypes linked to a protein carrier. It protects against meningitis, sepsis, bacteremia, pneumonia and otitis caused by the pneumococcal serotypes contained in the vaccine. Depending on age, the vaccination consists of 1-4 doses. After its administration, a post-vaccine adverse reaction may occur. **Material and methods.** The article describes the course post-vaccine adverse reaction in a 28-week-old boy after the third dose of the vaccine, the main symptom of which was an increased body temperature to 39.2 °C. **Results.** Repeated administration of antipyretics (paracetamol or ibuprofen) did not bring clinical improvement. Only combination therapy with both drugs resulted in lowering the child's body temperature to correct values. **Conclusions.** The information presented in the article confirms the risk of post-vaccine adverse reaction in the form of increased body temperature of the vaccinated. (*Farm Współ* 2023; 16: 120-126) doi: 10.53139/FW.20231614

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, conjugate vaccine, post-vaccine adverse reaction

ORCID: Katarzyna Korzeniowska 0000-0002-3210-7959, Anna Flotyńska-Adamczyk 0000-0002-9308-0518

Wstęp

Dwoinka zapalenia płuc, *Streptococcus pneumoniae*, nazywana potocznie pneumokokiem to bakteria Gram-dodatnia odkryta przez lekarza armii amerykańskiej George'a Sternberga i francuskiego naukowca Louisa Pasteura już pod koniec XIX wieku. Pneumokoki występują w prawie stu odmianach, zwanych serotypami, które różnią się od siebie budową antygenową polisacharydowej otoczki, a klinicznie – zjadliwością i opornością na leki przeciwbakteryjne. Bardzo szerokie spektrum zakażeń wywoływanych przez pneumokoki obejmuje postacie nieinwazyjne choroby pneumokokowej, jak: ostre zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, zapalenie płuc, oraz inwazyjną chorobę pneumokokową, w której dochodzi do zapalenia płuc z bakteriami, sepsy, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia kości i szpiku kostnego, ropnego zapalenia stawów i zapalenia otrzewnej. Szczególnie podatne na ciężki przebieg zakażenia tymi bakteriami są niemowlęta i małe dzieci, ludzie starsi oraz z wrodzonymi bądź nabytymi defektami odporności, a zwłaszcza brakiem śledziony [1-3].

Patogeny te przed wprowadzeniem powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom odpowiadały rocznie za około milion zgonów małych dzieci na świecie (1% wszystkich zgonów dzieci poniżej 5. roku życia) i były najważniejszą przyczyną ciężkich bakteryjnych zakażeń w tej grupie wiekowej. Do czasu wprowadzenia w 2000 roku powszechnych szczepień niemowląt w samych Stanach Zjednoczonych *S. pneumoniae* odpowiadały rocznie za około 17 000 zachorowań dzieci poniżej 5. roku życia na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP), wśród których notowano 700 przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) i 200 zgonów. Zakażenie pneumokokowe było także najczęstszą przyczyną bakteriemii przebiegającej z gorączką, bakteryjnego zapalenia płuc, ropnego ZOMR, zapalenia zatok i ostrego zapalenia ucha środkowego (OZUŚ). Pneumokoki powodują znacznie więcej zgonów wśród osób dorosłych (szczególnie po 65. rż.), u których zapalenie płuc pozostaje jedną z najważniejszych przyczyn umieralności z przyczyn zakaźnych. Wpływ chorób współistniejących na ciężkość zakażeń pneumokokowych został potwierdzony między innymi w badaniach amerykańskich – częstość występowania choroby pneumokokowej u osób dorosłych z czynnikami ryzyka była znacznie wyższa niż u osób zdrowych dorosłych [4-6]. Aktualnie w Stanach

Zjednoczonych pneumokoki są odpowiedzialne za 10-15% przypadków pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) [7].

W wyniku kontaktu z pneumokokiem może dojść do rozwoju nosicielstwa – bezobjawowego bytowania tych drobnoustrojów w części nosowej gardła. Innym efektem kontaktu może być zakażenie błon śluzowych (np. zapalenie zatok lub ucha środkowego-ZUŚ). W przypadku ciężkiego zakażenia inwazyjnego pneumokoki pokonują naturalne bariery i wywołują infekcję w miejscach prawidłowo jałowych (inwazyjna choroba pneumokokowa), takich jak krew – (bakteriemia utajona, posocznica), ośrodkowy układ nerwowy (ZOMR) i tkanki (np. zapalenie kości lub ropne zapalenie stawu). Po kontakcie z nosicielem kolonizacji ulega około 40–50% zdrowych dorosłych. Kolonizacja zwykle utrzymuje się przez 4–6 tygodni i może obejmować kilka różnych typów serologicznych. Znacznie częściej i na dłużej kolonizacji ulegają palacze tytoniu oraz małe dzieci. Do rozwoju zakażenia najczęściej dochodzi w wyniku kolonizacji przez nowy typ serologiczny pneumokoka. Stosowanie antybiotyków zwiększa prawdopodobieństwo kolonizacji przez szczepy antybiotkooporne. Zakażenia pneumokokowe mają cechy zakażeń oportunistycznych – najczęściej i najciężej chorują najsłabsi, czyli dzieci do 2. roku życia, osoby starsze (>65 lat), pacjenci przewlekle chorujący oraz osoby z grup ryzyka. Do najważniejszych czynników ryzyka inwazyjnych zakażeń pneumokokowych poza wiekiem należą: palenie tytoniu, w tym bierne, zaburzenia odporności, asplenia/hiposplenizm (śledziona jest głównym miejscem usuwania pneumokoków z krwi) i zakażenie HIV, cukrzyca, przewlekle choroby płuc i serca oraz alkoholizm. Przewlekle choroby płuc zwiększają ryzyko rozwoju pneumokokowego zapalenia płuc, natomiast choroby układu krążenia ryzyko ciężkiego zapalenia płuc i rozwoju powikłań. Anatomiczny lub funkcjonalny brak śledziony znacznie zwiększa ryzyko ciężkiej, piorunującej posocznicy pneumokokowej, a wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego oraz wszczepienie implantu ślimakowego zwiększają ryzyko rozwoju pneumokokowego ZOMR. Największa śmiertelność związana z chorobami wywołanymi przez pneumokoki dotyczy osób >65. roku życia, zwłaszcza z towarzyszącymi chorobami przewlekłymi [2,8-10].

Częstym i ciężkim przebiegiem infekcji charakteryzuje się wywołwane przez pneumokoki zapalenie płuc, które zwykle wymaga hospitalizacji niezależnie

od wieku chorego – klasyczne płatowe, pneumokokowe zapalenie płuc, prawdopodobnie stanowi około 1/5–1/6 wszystkich zachorowań na zapalenie płuc wywołane przez pneumokoki. Pneumokoki są prawdopodobnie również przyczyną większości przypadków odoskrzelowego zapalenia płuc w środowisku pozaszpitalnym. Zapalenie płuc może mieć różnorodny przebieg kliniczny: od łagodnego, po ciężkie przebiegające z bakteremią i śmiertelnością przekraczającą 25%. Rozwojowi pneumokokowego zapalenia płuc sprzyja wcześniejsze zakażenie wirusem grypy – najczęściej występuje w okresie rekonwalescencji i charakteryzuje się pojawieniem ponownej gorączki, nasileniem duszności, dreszczami, kaszlem oraz bólem w klatce piersiowej z towarzyszącym osłabieniem. W ciężkich przypadkach pojawia się duszność, a nawet sinica. Do typowych powikłań pneumokokowego zapalenia płuc należą: zapalenie opłucnej, wysięk w opłucnej, martwicze zapalenie płuc oraz rozwój ropnia płuca. Wysięk w jamie opłucnej zwykle jest jałowy, rzadziej ropny. Powikłania pneumokokowego zapalenia płuc, które obserwowano w okresie przed wprowadzeniem antybiotyków, takie jak zapalenie wsierdza, ropne zapalenie stawu, zapalenie otrzewnej oraz ZOMR, są obecnie rzadkie. Odoskrzelowe pneumokokowe zapalenie płuc ma taki sam przebieg kliniczny jak zapalenie płuc o innej etiologii. Posocznica pneumokokowa objawia się podobnie jak posocznica o innej etiologii bakteryjnej. Nie przebiega tak gwałtownie jak posocznica meningokokowa, cechuje się też mniejszą śmiertelnością, jednak występuje częściej i odpowiada za większą liczbę zgonów niż inwazyjne zakażenia meningokokowe. Powikłania ostrego pneumokokowego zapalenia zatok przynosowych rozwijają się w wyniku rozszerzenia się zakażenia na okoliczne struktury anatomiczne i obejmują: zapalenie tkanek miękkich oczodołu, ropień oczodołu i zakrzep zatoki jamistej. Do rzadszych powikłań wewnątrzczaszkowych należą: ZOMR, ropniak podtwardówkowy, ropień nadtwardówkowy, ropień mózgu i zakrzepowe zapalenie zatok żylnych opony twardej. Niekorzystną ewolucją ostrego zapalenia zatok jest jego przejście w stan przewlekły. Powikłania pneumokokowego OZUŚ również rozwijają się w wyniku objęcia zakażeniem sąsiadujących struktur anatomicznych lub przejścia z zapalenia w stan przewlekły. Powikłania wynikające z szerzenia się zakażenia dotyczą głównie dzieci, natomiast niekorzystną ewolucję do przewlekłego ZUŚ zwykle obserwuje się u dorosłych. Do najczęstszych powikłań ZUŚ

należą powikłania wewnątrzskroniowe, takie jak ostre zapalenie wyrostka sutkowatego, porażenie nerwu twarzowego i zapalenie błędniaka. Natomiast wśród rzadkich powikłań wewnątrzczaszkowych wymienia się: ZOMR, ZUŚ, ropień nadtwardówkowy, ropniak podtwardówkowy, zakrzepowe zapalenie zatoki esowatej oraz ropnie mózgu, zwykle płata skroniowego lub mózdzku. Powikłania pneumokokowego ZOMR obejmują przede wszystkim następstwa neurologiczne. Do wczesnych powikłań zalicza się drgawki i stan padaczkowy, wodogłowie oraz obrzęk mózgu, który może prowadzić do zagrażającego życiu chorego wgłobienia. Ponadto może wystąpić zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny. Do późnych powikłań pneumokokowego ZOMR należą natomiast niedowład lub porażenie spastyczne kończyn, porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia mowy, padaczka, upośledzenie umysłowe, upośledzenie słuchu lub nawet głuchota (szczególnie częste u dzieci), zaburzenia zachowania, snu i rozwoju dzieci (np. zaburzenia wzrastania), bardzo rzadko ropień mózgu, tętniak tętnic mózgowych oraz poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego [2,8-10].

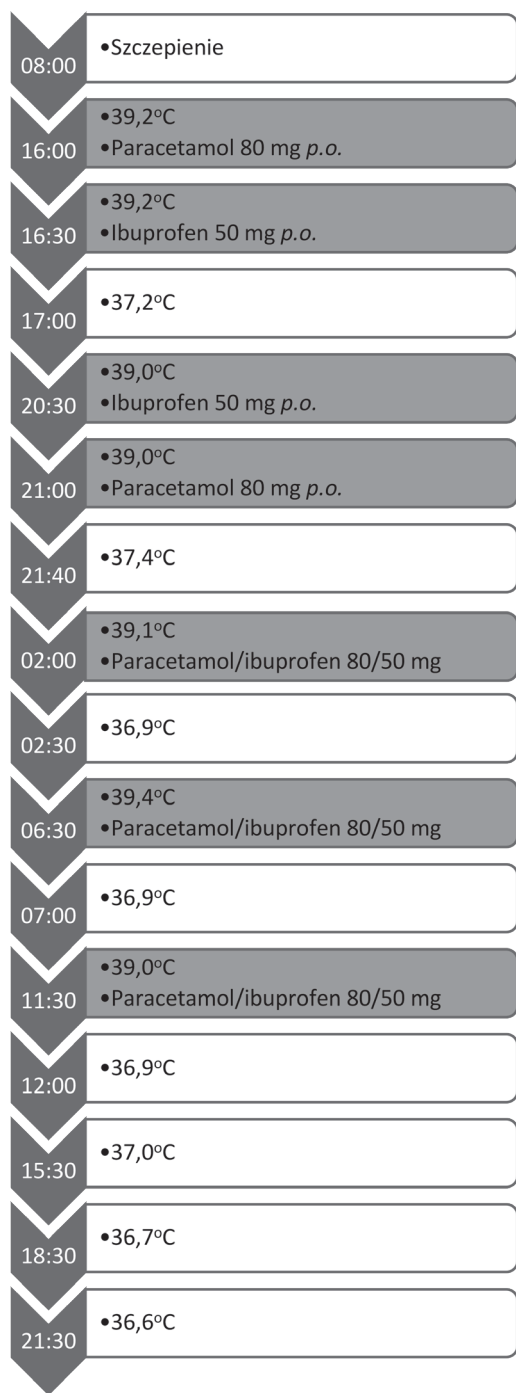
W 2017 roku WHO uznała *S. pneumoniae* jako jeden z 12 priorytetowych patogenów. Rosnące wskaźniki oporności na penicylinę i inne antybiotyki spowodowały ponowne zainteresowanie profilaktyką. Szczepienie przeciwko inwazyjnemu zakażeniu *Streptococcus pneumoniae* należy do szczepień obowiązkowych w ramach Programu Szczepień Ochronnych w Polsce. Aktualnie dostępne są dwa rodzaje szczepionek przeciw pneumokokom. Szczepionka 10-walentna (Synflorix) w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) jest bezpłatnie dostępna dla ogólnej populacji dzieci. Szczepionka 13-walentna (Prevenar-13) jest bezpłatnie dostępna w ramach PSO dla dzieci urodzonych przedwcześnie, ale poniżej 26 tygodnia ciąży, oraz do kontynuacji rozpoczętych schematów szczepień wymagających zakończenia schematu 3+1 (w pozostałych sytuacjach koszt zakupu preparatu [jedna dawka około 330 zł] ponosi rodzic/opiekun dziecka). Obowiązkowe szczepienia przeciw pneumokokom w populacji ogólnej dzieci są realizowane w schemacie 2+1 (podanie dwóch dawek szczepienia podstawowego w odstępach 8 tygodniowych w 1 roku życia oraz trzeciej dawki uzupełniającej podanej w 2 roku życia, ale co najmniej po upływie 6 miesięcy od 2 dawki szczepienia podstawowego). Obowiązkowe szczepienia przeciw pneumokokom w grupach ryzyka (dzieci z zakażeniem HIV, niedokrwistością sierpowatokr-

winkową (SCD), z zaburzeniami czynności śledziony, z zaburzeniami odporności) a także dzieci urodzonych przedwcześnie (<37 tygodnia ciąży) są realizowane w schemacie 3+1 (podanie trzech dawek szczepienia podstawowego w odstępie 1 miesiąca w pierwszym roku życia oraz czwartej dawki uzupełniającej podanej w 2 roku życia). Szczepionki skoniugowane zawierają oczyszczone polisacharydy otoczkowe kilku serotypów pneumokoków połączonych z nośnikiem białkowym. Są one stosowane u dzieci od 6 tygodnia życia, młodzieży i dorosłych. Chronią przed zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, sepsą, bakteriami, zapaleniem płuc oraz zapaleniem ucha wywołanym przez serotypy pneumokoków zawartych w danej szczepionce. W zależności od wieku, zaleceń producenta i chorób współistniejących szczepienie obejmuje 1-4 dawki. Szczepionki polisacharydowe zawierają oczyszczone polisacharydy otoczkowe serotypów pneumokoków i są zalecane osobom w wieku ≥ 65 lat oraz dorosłym z czynnikami ryzyka zakażeń pneumokokowych od lat 80. Obydwa rodzaje szczepionek są bezpieczne i dobrze tolerowane. Po ich podaniu mogą jednak wystąpić łagodne odczyny poszczepienne jak zaczerwienienie, obrzęk, wrażliwość na dotyk, ból w miejscu wstrzyknięcia. Niekiedy obserwuje się gorączkę, podrażnienie, niespokojny sen, obniżenie łaknienia, wymioty, biegunkę i wysypkę [9,11-13].

Opis przypadku

Niemowlę, płci męskiej w wieku 6 miesięcy i 3 tygodni (28 tydzień życia), o masie ciała 7700 g zostało zaszczepione trzecią dawką szczepionki Prevenar 13 przeciwko pneumokokom. Chłopiec urodzony w 39 tygodniu ciąży drugiej, poród siłami natury, otrzymał 10 punktów w skali Apgar. Przebieg ciąży powikłany bakterurią i waginozą bakteryjną u matki, wysokim ryzykiem porodu przedwczesnego (ciąża pierwsza powikłana przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego w 27 tygodniu) i rozpoznaną cukrzycą ciążową wymagającą leczenia dietetycznego. Po 8 godzinach od szczepienia niemowlę zagorączkowało do 39,2 °C, ponadto zauważalna była znaczna zmiana w zachowaniu – chłopiec zachowywał się bardzo spokojnie, nie interesował się zabawkami, ale też nie płakał. Podano paracetamol doustnie w dawce 80 mg co nie wpłynęło na wartość temperatury. Z uwagi na brak obniżenia temperatury ciała podano doustnie 50 mg ibuprofenu – po 30 minutach temperatura ciała mierzona na czole spadła do 37,5 °C. Po

4 godzinach od podania leku, podczas wieczornego karmienia, ponownie zmierzono temperaturę ciała, dwukrotnie uzyskując pomiar 39 °C. Z powodu późnej pory oraz pory karmienia niemowlę było nieco rozdrażnione. Ponownie podano 50 mg ibuprofenu doustnie. Po 30 minutach kontrolny dwukrotny pomiar temperatury wskazał ponownie wartość 39°C. Doustnie podano 80 mg paracetamolu. Po około 40 minutach uzyskano spadek temperatury ciała do 37,4°C. Nieskuteczność podania pojedynczego leku (paracetamol lub ibuprofen) przy ponownym wzroście temperatury ciała (po 5 godzinach od podania paracetamolu) do 39°C spowodowała doustne zastosowanie kombinacji leków – paracetamolu z ibuprofenem w dawce 80/50 mg. Po 30 minutach odnotowano spadek temperatury ciała do 36,9°C. Kolejne zmiany temperatury ciała przedstawiono na rycinie 1. Pierwsze szczepienie przeciwko pneumokokom podano chłopcu po ukończeniu 7 tygodnia życia – przebieg szczepienia oraz okresu poszczepiennego bez powikłań. Drugie szczepienie przeciwko pneumokokom wykonano po ukończeniu 21 tygodnia życia – przebieg szczepienia niepowikłany, w okresie poszczepiennym obserwowano zaczerwienienie, rumień, wzmożone ucieplenie i znaczną bolesność kończyny dolnej w którą podano preparat, dolegliwości utrzymywały się około 48 godzin, ustąpiły samoistnie. Chłopiec został wcześniej zaszczepiony zgodnie z kalendarzem szczepień – w pierwszej dobie życia przeciwko gruźlicy i WZW B. Po ukończeniu 6 tygodnia życia podano szczepionkę skojarzoną 6w1 (Hexacima) oraz jednocześnie przeciwko rotawirusom (Rotateq). Tydzień później odbyło się pierwsze szczepienie przeciwko pneumokokom. Po ukończeniu 11 tygodnia życia podano drugą dawkę szczepienia przeciwko rotawirusom; po ukończeniu 16. tygodnia druga dawka szczepienia skojarzonego 6w1 jednocześnie z trzecią dawką szczepienia przeciwko rotawirusom. Po ukończeniu 23 tygodnia życia podano trzecią dawkę szczepienia skojarzonego 6w1. Po ukończeniu 22 tygodnia chłopiec otrzymał pierwszą dawkę szczepienia przeciwko meningokokom (typu B, szczepionka BEXSERO), podczas wymienionych wyżej szczepień nie obserwowano działań niepożądanych, a w okresie po szczepieniu pacjent nie gorączkował.



Rycina 1. Objawy niepożądanego odczynu poszczepiennego i zastosowane postępowanie terapeutyczne

Figure 1. Symptoms of post-vaccine adverse reaction and applied treatment

Dyskusja

Szczepionka Prevenar 13 (PCV13) zawiera 7 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i 6 dodatkowych polisacharydów (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM197. Jest ona podawana w celu czynnego uodpornienia przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt, dzieci młodzież od ukończenia 6. tygodnia do ukończenia 17. roku życia. Analiza rozkładu serotypów występujących w Europie, przeprowadzona przed wprowadzeniem produktu Prevenar do lecznictwa, szacuje się, że szczepionka pokrywa 73%-100% (w zależności od kraju) serotypów odpowiedzialnych za inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) u dzieci w wieku poniżej 5 lat. W tej grupie wiekowej serotypy 1, 3, 5, 6A, 7F i 19A odpowiadają za 15,6% do 59,7% przypadków choroby inwazyjnej, w zależności od kraju, czasu badania i zastosowania produktu Prevenar. Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) to częsta choroba wieku dziecięcego o różnej etiologii, ale to bakterie mogą być przyczyną 60-70% zachorowań. Szacuje się, że Prevenar 13 pokrywa ponad 90% opornych na środki przeciwdrobnoustrojowe serotypów odpowiedzialnych za IChP [14-15].

W 2022 roku opublikowano dane o występowaniu inwazyjnej choroby pneumokokowej podczas 8-letnich programów stosowania szczepionek skoniugowanych dla niemowląt przeciw pneumokokom z wykorzystaniem szczepionek 10-walentnych (PCV10) i 13-walentnych (PCV13) w 10 krajach Europy. Częstość występowania IChP spadła w latach 2011-2014, ale wzrosła w latach 2015-2018 we wszystkich grupach wiekowych. Od okresu szczepienia 7-walentną szczepionką PCV do 2018 r. zapadalność na IChP spadła o 42% u dzieci <5 r.ż., o 32% u osób w wieku 5-64 lat i o 7% u osób >65 r.ż.; częstość występowania serotypów innych niż PCV13 wzrosła odpowiednio o 111%, 63% i 84% w tych grupach. Trendy były podobne w krajach stosujących PCV13 lub PCV10, pomimo różnej dystrybucji serotypów. W 2018 r. serotypy w 15-walentnym i 20-walentnym PCV stanowiły jedną trzecią przypadków u dzieci poniżej 5. roku życia i dwie trzecie przypadków u osób powyżej 65. roku życia. Zwiększenie serotypu innego niż PCV13 zmniejszyło ogólny wpływ programów dziecięcych PCV10/PCV13 na IChP. Potrzebne są nowe szczepionki zapewniające szerszą ochronę przed serotypami [16]. W Polsce, wg danych KOROUN (Krajowy

Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego) w 2021 roku stwierdzono 699 przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej potwierdzonej hodowlą lub metodą PCR. W 2022 roku zarejestrowano 1249 przypadków, z czego w obu rejestrach najliczniejszą grupę stanowią pacjenci po 65 roku życia. U dzieci do 5 roku życia w 2021 roku stwierdzono łącznie 70 przypadków IChP, rok później 88.

Uwagę KOROUN zwrócił fakt, że w 2021 oraz 2022 roku nastąpił znaczny wzrost odsetka zakażeń wywołanych przez pneumokoki należące do serotypu 19A u dzieci poniżej piątego roku życia (2019 r. 3 przypadki; 2020 r. 3 przypadki; 2021 rok 21 przypadków; 2022 rok 29 przypadków) co może wynikać z faktu, że szczepionka 10-walentna (PCV10) przeciw pneumokokom stosowana w populacji ogólnej dzieci w Programie Szczepień Ochronnych w Polsce nie zawiera antygeny serotypu 19A [17].

Bezpieczeństwo i tolerancja szczepionki zostały określone na podstawie jej oceny klinicznej przed jej dopuszczeniem do obrotu oraz po zarejestrowaniu. Według definicji podanej przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – „niepożądany odczyn poszczepienny (NOP) to każde zaburzenie stanu zdrowia związane ze szczepieniem, które wystąpiło w okresie 4 tygodni po podaniu szczepionki”. NOP dla potrzeb nadzoru epidemiologicznego można zakwalifikować jako ciężki, poważny lub łagodny – zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2010 r. w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz kryteriów ich rozpoznawania [18].

Opublikowana w 2010 roku metaanaliza bezpieczeństwa PCV13 u niemowląt i małych dzieci, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki oceniała częstość występowania reakcji miejscowych i ogólnoustrojowych oraz stosowanie leków przeciwgorączkowych w pierwszym tygodniu po szczepieniu. Wśród niemowląt częstość reakcji miejscowych po każdej dawce szczepionki była podobna dla PCV-13 i starszej formy szczepionki – PCV7. Po podaniu dawki przypominającej częstość występowania tkliwości była istotnie niższa wśród szczepionych PCV13 (49%) w porównaniu z biorcami PCV7 (55%). Reakcje ogólnoustrojowe zgłaszano z podobną częstością po obu szczepionkach. Najczęściej obserwowano drażliwość (<70%), zaburzenia snu (<60%) i zmniejszony apetyt (<50%) oraz łagodną gorączkę (<39°C). Podanie leków przeciwgorączkowych odnotowano u <50% dzieci

szczepionych PCV7 i u <55% biorców PCV13 [19]. Kolejna metaanaliza 13 badań klinicznych z 9 państw świata potwierdziła podobną częstość reakcji miejscowych wśród niemowląt po dowolnej dawce szczepionek PCV13 i PCV7: tkliwość (46,7% vs 44,8%); obrzęk (28,5% vs 26,9%); i zaczerwienienie (36,4% vs 33,9%). Częstość występowania gorączki ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) była podobna w obu grupach szczepionych dzieci, natomiast gorączka $>40^{\circ}\text{C}$ wystąpiła bardzo rzadko w obu grupach. Również częstość występowania zmniejszonego apetytu, drażliwości i zaburzeń snu była podobna w obu kategoriach biorców szczepionek [20]. We Francji (ponad 4 letnia porejestracyjna obserwacja) zarejestrowano 376 powikłań poszczepiennych, tym 252 ciężkie (67%), z których 83 wystąpiły po wstrzyknięciu samego Prevenar 13 – 39 skórnych, 16 neurologicznych, 4 przypadki zapaści/wstrząsu, 9 przypadków gorączki i 1 przypadek trombocytopenii. W przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych wynik był korzystny w 88% zgłoszeń, a żaden z 12 zgłoszonych zgonów nie był spowodowany szczepieniem. Zgłoszono również 59 przypadków choroby pneumokokowej, które sugerują nieskuteczność szczepionki, ale tylko 16 można uznać za prawdziwe niepowodzenie szczepienia [21].

Podsumowanie

Wprowadzenie skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom do krajowych programów szczepień dziecięcych okazało się niezwykle skutecznym postępowaniem w zmniejszaniu śmiertelności niemowląt z powodu inwazyjnej choroby pneumokokowej. Ich podanie może wywołać niepożądany odczyn poszczepienny – reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe. Oszacowany profil bezpieczeństwa szczepionek jednoznacznie wskazuje na akceptowalny stosunek korzyści do ryzyka.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Marii Magdaleny 14; 61-848 Poznań
☎ (+48 61) 853 31 61
✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. <https://forumpediatrii.pl/artykul/zakazenia-pneumokokowe-u-dzieci> (data dostępu: 15.05.2023).
2. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(6):355-67.
3. Welch W. The Micrococcus lanceolatus, with especial reference to the etiology of acute lobar pneumonia. *Johns Hopkins Hospital Bulletin*. 1892;iii:125-39.
4. Epidemiologia inwazyjnej choroby pneumokokowej – aktualizacja (2018 r.) -https://www.mp.pl/szczepienia/ekspert/pneumokoki_ekspert/pneumo-objawy/197424,epidemiologia-inwazyjnej-choroby-pneumokokowej-aktualizacja-2018-r (dat dostępu: 15.05.2023).
5. Zhao W, Pan F, Wang B, Wang C, et al. Epidemiology Characteristics of Streptococcus pneumoniae From Children With Pneumonia in Shanghai: A Retrospective Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:258.
6. Feldman C, Anderson R. Recent advances in the epidemiology and prevention of Streptococcus pneumoniae infections. *F1000Res*. 2020;9:338.
7. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus. *Clin Infect Dis*. 2017;65(10):1736-44.
8. https://www.mp.pl/szczepienia/ekspert/pneumokoki_ekspert/pneumo-objawy/161609,jaki-jest-obraz-kliniczny-i-powiklania-zakazen-pneumokokowych (data dostępu: 15.05.2023).
9. <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/pneumokoki/> (data dostępu: 15.05.2023).
10. Li L, Ma J, Yu Z, Li M, et. al. Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of Streptococcus pneumoniae: An updated review. *Microbiol Res*. 2023;266:127221.
11. Berial AC, Harris D, Dela Cruz CS, Possick JD. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(6):933-44.
12. Shirley M. 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Review of Its Use in Adults. *Drugs*. 2022;82(9):989-99.
13. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny – Państwowy Instytut Badawczy: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/jak-powinny-byc-realizowane-obowiazkowe-szczepienia-przeciw-pneumokokom-w-2023-roku/> (dostęp 18.05.2023).
14. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-13-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.05.2023).
15. Duggan ST. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed) [Prevenar 13®]. *Drugs*. 2010;70(15):1973-86.
16. Hanquet G, Krizova P, Dalby T, Ladhani SN, et al. Serotype Replacement after Introduction of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in 10 Countries, Europe. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(1):137-8.
17. Skoczyńska A, Wróbel-Pawelczyk I, Gołębiwska A, et al. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2022 roku (wstępne dane KOROUN) – <https://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2023/03/Inwazyjna-Choroba-Pneumokokowa-ICHp-w-Polsce-2022.pdf> (data dostępu: 15.05.2023)
18. <https://szczepienia.pzh.gov.pl/wszystko-o-szczepieniach/co-to-sa-niepozadane-odczyny-poszczepienne-2/> (data dostępu: 15.05.2023).
19. Gurtman A, Tansey SP, Thompson A et al. Safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and children: meta-analysis of 13 clinical trials in 9 countries. Presented at: 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Nice, France, 4-8 May 2010.
20. Thompson A, Gurtman A, Patterson S, et al. Safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and children: meta-analysis of 13 clinical trials in 9 countries. *Vaccine*. 2013;31(45):5289-95.
21. Agier MS, Marchand S, Paret N, et al. Bilan français des effets indésirables du vaccin Prévenar 13® [Post-licensure safety surveillance for Prevenar 13® in France]. *Arch Pediatr*. 2017;24(5):439-44.