

SZCZEPIONKI MONOWALENTNE I POLIWALENTNE (SKOJARZONE) WADY I ZALETY ICH STOSOWANIA MONOVALENT AND COMBINED VACCINES PROS AND CONS

Wiesława Mazurowska-Magdżik

Wojewódzka Konsultacyjna Poradnia Szczepień w Warszawie

Streszczenie: W pracy przedstawiono zasady stosowania, wady i zalety szczepionek monowalentnych i poliwalentnych (skojarzonych). Podkreślono korzyści wynikające ze stosowania szczepionek skojarzonych, ich przewagę nad stosowaniem szczepionek monowalentnych.

Słowa kluczowe: szczepionki skojarzone, szczepionki monowalentne, grupy ryzyka, Indywidualny Kalendarz Szczepień

Abstract: The principles of vaccination, and positive and negative sides of monovalent and combined vaccines have been described. The benefit of vaccination performed by combined vaccines in comparison with vaccination by monovalent vaccines were especially underlined.

Key words: combined vaccines, monovalent vaccines, risk groups, individual calendar of vaccination

Szczepionki skojarzone i monowalentne

Pod względem swoistości działania szczepionki podzielić można na:

- monowalentne, zwane pojedynczymi
- poliwalentne, zwane skojarzonymi

Szczepionki monowalentne uodparniają przeciw jednej chorobie zakaźnej, zawierają w swym składzie szczepionki jednego drobnoustroju lub antygeny uzyskane z jednego rodzaju drobnoustroju (1). Szczepionki te mogą zawierać:

- żywe atenuowane szczepionki drobnoustrojów o zachowanych cechach antygenowych a o zmniejszonych właściwościach patogennych lub rzadziej pozbawione tych cech całkowicie;
- zabite przez działanie środków chemicznych lub ciepła lub innych czynników fizycznych np. promieniowania, zawierające bądź całe drobnoustroje, bądź fragmenty drobnoustrojów, odpowiedzialne za uodpornienie a pozbawione fragmentów powodujących niepożądane odczyny poszczepienne i mających małe znaczenie w procesie uodpornienia lub szczepionki zawierające tylko niektóre wybrane antygeny, w wysokim stopniu odpowiedzialne za powstawanie odporności (1).
- Substancje będące produktem przemiany materii lub egzotoksyną pozbawioną właściwości toksycznych a posiadającą właściwości antygenowe zwane anatoksyną lub toksoidem (1).

Szczepionki poliwalentne czyli skojarzone uodparniają jednocześnie przeciw kilku chorobom zakaźnym, zawiera-

ją w swym składzie szczepionki kilku odpowiednio zmienionych drobnoustrojów, lub antygeny uzyskane z kilku rodzajów drobnoustrojów (2).

Szczepienia małych dzieci

Wraz z pojawieniem się dużej liczby szczepionek, zwłaszcza szczepionek przeciw występującym u małych dzieci chorobom zakaźnym stało się koniecznością zaszczepić kohorty dzieci w możliwie wczesnym wieku tak aby zapobiec ewentualnym zachorowaniom na te choroby. Wiek ten zależy w zasadzie od dwu czynników (3):

- dojrzałości układu immunologicznego dziecka;
- okresu zanikania biernej odporności dziecka, uzyskanej od matki, głównie drogą łożyskową, co szczególnie jest istotne przy stosowaniu szczepionek żywych.

Dlatego szczepienia małych dzieci są rozpoczynane na ogół w następujących terminach:

- bezpośrednio po urodzeniu - (przeciw gruźlicy i wirusowemu zapaleniu wątroby typu B)
- w wieku 2; 3. miesiący (przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis*, zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b)
- w wieku kilkunastu miesięcy (przeciw odrze, różyczce, wietrznej ospie).

Układając program szczepień przeciw w/w chorobom należy przewidzieć konieczność wykonania szczepienia podstawowego, w skład którego wchodzi najczęściej jedna dawka szczepionki żywej lecz trzy a nawet cztery dawki

szczepionki zabitej lub anatoksyny, podawanej w odstępach od jednego do kilku miesięcy, najczęściej według schematów miesięcznych 0, 1, 6 lub 0, 1, 2, 12 (2).

Dla zapewnienia maksymalnie długiego okresu odporności po szczepieniu przeprowadzonym według stałego programu (kalendarza) szczepień i niskiej odczynowości, stosuje się szczepionki o wysokiej skuteczności:

- nie posiadające substancji przypadkowych np. z podłoża bakteryjnych lub hodowli tkankowych
- zawierające minimalne, niezbędne ilości obojętnych zdrowotnie substancji konserwujących
- zawierające w miarę możliwości drobnoustroje z usuniętymi substancjami słabymi antygenowo a powodującymi niepożądane odczyny poszczepienne
- szczepionki o przedłużonym działaniu np. szczepionki adsorbowane.

W celu zapewnienia możliwie wczesnego uodpornienia dzieci tymi szczepionkami, stosować można:

- jednoczesne podanie więcej niż jednej szczepionki monowalentnej drogą kilku iniekcji szczepionek w odległe miejsca ciała w odstępie czasowym nie dłuższym niż 24 godziny. Jeżeli dawki poszczególnych szczepionek podane miałyby być w odstępie czasowym dłuższym niż 24 godziny należy przewidzieć odstęp 4 tygodni dla szczepionek zabitych lub anatoksyn oraz gdy jedna szczepionka jest szczepionką żywą a druga zabita lub anatoksyną, oraz 6 tygodni jeżeli obie dawki szczepionek są szczepionkami żywymi. Ten sposób szczepienia zwiększa liczbę iniekcji będących dla dzieci przykrym urazem, zwiększa możliwość zakażeń szerzących się drogą naruszenia ciągłości tkanek, zwiększa możliwość błędów, powoduje zwiększone zużycie sprzętu (strzykawek, igieł, materiałów medycznych). Jest przyczyną podania zwiększonej ilości środków konserwujących i substancji przypadkowych. Ten sposób szczepienia w większości nie jest akceptowany przez rodziców.
- podanie szczepionki skojarzonej uodparniającej jednocześnie przeciw kilku chorobom zakaźnym (4).

Szczepionki skojarzone i ich stosowanie

INFORMACJE WSTĘPNE

Pierwszą skojarzoną szczepionką była szczepionka przeciw błonicy i tężcowi, zwana szczepionką DT lub Di-Te, w skład której wchodziły wynalezione w latach dwudziestych XX-go wieku dwie anatoksyny: błonicza i tężcowa. Gdy po drugiej wojnie światowej wprowadzono do stosowania szczepionkę przeciw krztuścowi, zawierającą zabite pałeczki krztuśca, skojarzono ją ze szczepionką DT. Skojarzenia tego dokonano pomimo, że jej charakter (zabite pałeczki *Bordetella pertussis*) odbiegał od charakteru szczepionki błoniczej i tężcowej (anatoksyny). Uzyskano w ten sposób szczepionkę skojarzoną uodparniającą przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi. Wyniki badań skuteczności tej szczepionki dostarczyły dowodów, że była ona skuteczna podobnie a nawet bardziej niż szczepionki monowalentne wchodzące w jej skład.

Dalsze obserwacje tej i innych szczepionek skojarzonych dostarczyły następujących danych:

- odczynowość po szczepionkach skojarzonych nie jest bardziej nasiloną niż odczynowość po najbardziej reaktywnej szczepionce monowalentnej, wchodzącej w skład szczepionki skojarzonej,
- skuteczność szczepionki skojarzonej nie jest gorsza a w pewnych okolicznościach nawet lepsza niż skuteczność szczepionek monowalentnych, wchodzących w jej skład (5).

W celu uzyskania wysokiej skuteczności szczepionek skojarzonych w ich składzie powinny znaleźć się antygeny wzajemnie się stymulujące zgodne pod względem fizyko-

chemicznym (6). Zostały one podzielone na trzy następujące grupy w obrębie, których następować powinno kojarzenie szczepionek:

- pierwsza grupa szczepionek przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* (szczepionka inaktywowana IPV), zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b, wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B oraz polisacharydowe szczepionki przeciw meningo, pneumokokom i przeciw durowi brzuszemu (antygen Vi)
- druga grupa szczepionek przeciw: odrze, śwince, różyczce i wietrznej ospie
- trzecia grupa szczepionek przeciw: durowi brzuszemu (szczepionka pełnokórkowa, antygen „O” i „H”), chole- rze, zakażeniom pałeczkami *Shigella*, *Campylobacter*, wirusami rota).

SZCZEPIONKI SKOJARZONE STOSOWANE U DZIECI I OSÓB DOROSŁYCH Z GRUP RYZYKA

Przesłanki epidemiologiczne wskazują na potrzebę podstawowego szczepienia w pierwszym roku życia co najmniej przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis*, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, a w pierwszych miesiącach drugiego roku życia przeciw odrze, śwince, różyczce i wietrznej ospie. Najdogodniej dokonać tego można stosując odpowiednie szczepionki skojarzone (7). Wychodząc naprzeciw tym potrzebom producenci szczepionek oferują następujące, podane przykładowo szczepionki skojarzone:

Tabela 1. Szczepionki skojarzone

Preparat	Skład antygenowy	Producent
Szczepionka błoniczo-tężcowo-krztuścowa adsorbowana na wodorotlenku glinu	DTPw	Biomed Kraków
Tetracoq	DTTPw-IPV	Aventis Pasteur
PentactHib* (Pentacoq)	DTPw-IPV-Hib	Aventis Pasteur
Tripacel	DTaP	Aventis Pasteur
Actacel*	DTaP-Hib	Aventis Pasteur
Poliacel*	DTaP-IPV-Hib	Aventis Pasteur
Trimovax R.O.R.	MMR	Aventis Pasteur
Infanrix-DTPa	DTaP	SmithKline Beecham
Infanrix-polio*	DTaP-IPV	SmithKline Beecham
Tritanrix HB	DTwP, WZW/B	SmithKline Beecham
Infanrix Hep B	DTaP, WZW/B	SmithKline Beecham
DtaP Szczepionka SSI	DTaP	Statens Serum Institut
DtaP-IPV	DTaP-IPV	Statens Serum Institut
MMRII	MMR	Merck Sharp Dohme
Precomvax	Hib-WZW/B	Merck Sharp Dohme
Priorix	MMR	SmithKline Beecham
Twinrix Adult	WZWA-WZW/B	SmithKline Beecham
Twinrix Junior	WZWA-WZW/B	SmithKline Beecham
Szczepionka błoniczo-tężcowa adsorbowana na wodorotlenku glinu	DT	Biomed Kraków
Szczepionka błoniczo-tężcowa adsorbowana na wodorotlenku glinu	Td	Biomed Kraków
Szczepionka durowo-tężcowa	TyT	Biomed Kraków
Szczepionka durowa z anatoksyną tężcową	Ty-Te	Biomed Kraków
Boostrix*	DTpa	SmithKline Beecham
Infanrix hexa*	DTaP-IPV-Hib-WZW B	SmithKline Beecham
Hexavac*	DTaP-IPV-Hib-WZW/B	Aventis Pasteur

a) zarejestrowane w Polsce

b) nie zarejestrowane w Polsce*

Stosowanie szczepionek skojarzonych, nie uwzględnionych w kalendarzu szczepień jest możliwe pod warunkiem

zapewnienia uodpornienia dziecka przeciw wszystkim chorobom przewidzianym w programie szczepień.

Praktycznie wiąże się to z ułożeniem indywidualnego kalendarza szczepień dla takiego dziecka. Dla przykładu podano możliwość stosowania szczepionki Tetracoq (DTPw-IPV) w miejsce szczepionek uwzględnionych w obowiązującym w Polsce Kalendarzu Szczepień (8). Zaletą szczepionki Tetracoq jest możliwość podania w jednej iniekcji czterech w/w antygenów, a nawet skojarzenie tej szczepionki ze szczepionką przeciw *Haemophilus influenzae* typ b (Act Hib) (9)*. Wiadomo, że wiele zwolnień lub odroczeń ze szczepień wiąże się z obawą przed stosowaniem żywej szczepionki atenuowanej przeciw *poliomyelitis* (OPV). Tetracoq - szczepionka poliwalentna zawierająca poza DTPw, w swym składzie, inaktywowane 3 typy wirusa polio, jest w tym wypadku dobrą alternatywą, zarówno u dzieci zdrowych, przez eliminację tzw. „polio towarzyszącego szczepieniem” VAPP, jak i u dzieci z grup ryzyka do szczepienia żywą szczepionką przeciw *poliomyelitis* (9, 10). Jest ponadto szczepionką o wysokiej immunogenności, dobrze tolerowaną, nie powodującą w zasadzie niepożądanych odczynów poszczepiennych, tak miejscowych jak i ogólnych. Te względy wskazują, że Tetracoq można stosować w miejsce szczepionki DTPw i IPV (10).

W zasadzie nie należy łączyć w strzykawce lub flakonie różnych szczepionek tak monowalentnych jak i skojarzonych. Wyjątkiem od tej zasady są szczepionki do których dołączono informacje producenta o takiej możliwości z podaniem szczepionek, które można mieszać przed iniekcją, ich dawek i warunków zmieszania. Szczepionki liofilizowane przed ich wstrzyknięciem muszą być rozpuszczone w dołączonym zwykle rozpuszczalniku, stanowiącym najczęściej płyn buforowy. W niektórych szczepionkach rozpuszczalnikiem tym jest inna nieliofilizowana szczepionka. Takimi szczepionkami są np.: Tetracoq i Act-Hib, Infanrix i Hiberix (11).

W realizacji uodpornienia podstawowego szczepionką skojarzoną składającego się z kilku iniekcji należy w miarę istniejących możliwości stosować się do następujących zasad:

- najdogodniej jest zastosować wszystkie dawki szczepienia podstawowego tą samą szczepionką, wyprodukowaną przez tego samego producenta (12)
- w przypadku braku takich możliwości należy dążyć do zastosowania przy podawaniu kolejnych dawek szczepionki o zbliżonym składzie innych producentów (12)
- lub zastosować jednoczesne podanie szczepionek monowalentnych, wchodzących w skład szczepionki skojarzonej, najlepiej tego samego producenta (12).

Ze względu na odmienny skład komponentów acelularnej szczepionki przeciw krztuścowi, należy przy stosowaniu szczepionki skojarzonej, zawierającej komponentę krztuścową postępować bardziej rygorystycznie. Pierwsze 3 dawki szczepionki powinny być tego samego producenta (5).

* Możliwość łączenia tych szczepionek nie została jeszcze w Polsce zarejestrowana.

Wg Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień Ochronnych (ACIP), Amerykańskiej Akademii Pediatrii (AAP) i Amerykańskiej Akademii Lekarzy Rodzinnych (AAFP) żywą szczepionkę skojarzoną można zastosować jeżeli istnieją wskazania do podania jednej z jej składowych (13). W przypadku stosowania szczepionek wirusowych nie ma ryzyka wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych, jeżeli podamy osobnikowi zdrowemu z już wytworzoną odpornością tak naturalną jak i poszczepienną ponownie szczepionkę zawierającą żywe atenuowane szczepy wirusów (5). Ma to miejsce w przypadku stosowania np. powtórnych szczepień przeciw odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej i *poliomyelitis*.

Natomiast podanie szczepionki zawierającej anatoksyny, zwłaszcza anatoksynę tężcową, w krótszym odstępie niż przewiduje producent, może zwiększyć ryzyko wystąpienia niepożądanego odczynu poszczepiennego w postaci np. zespołu skautów (neuropatia powstająca wskutek wielokrotnego podawania anatoksyny tężcowej). Dotyczy to szczepionek zawierających w swym składzie anatoksynę tężcową np. DT, Td, DTPw, DTaP, DtaP-Hib. Takie sytuacje mogą mieć miejsce w wypadku braku dokumentacji z wykonanych wcześniej szczepień. Ponadto dla uodpornienia niektórych osób z grup ryzyka młodzieży i osób dorosłych stosowana jest skojarzona szczepionka przeciw durowi brzuszemu i tężcowi (produkowana w krakowskiej Wytwórni Surowic i Szczepionek „Biomed” oraz przeciw wirusowym zapaleniom wątroby typu A i B.

INFORMACJE PODSUMOWUJĄCE

Poza walorami dotychczas omówionych szczepionek skojarzonych należy podkreślić, że szczepionki skojarzone są bezpieczne, skuteczne, tańsze od sumy kosztów szczepionek monowalentnych wchodzących w skład szczepionki skojarzonej przeciętnie o około 20%, wymagają mniejszych powierzchni magazynowych niż szczepionki monowalentne (4). Uodpornienie przy ich stosowaniu jest mniej absorbujące szczepiących i szczepionych niż przy uodpornieniu szczepionkami monowalentnymi, jak również przyczyniają się do mniejszej liczby błędów i pomyłek, mniejszej urazowości i mniejszej liczby zakażeń związanych z iniekcjami. Szczepionki skojarzone są w coraz większym stopniu stosowane w świecie. Są akceptowane przez rodziców szczepionych dzieci i przez szczepionych, minimalizują stres i ból szczepionych jak również przyczyniają się do mniejszych i rzadziej występujących niepożądanych odczynów poszczepiennych.

Stosowanie szczepionek skojarzonych pozwala na szybszą realizację bardzo rozbudowanego w pierwszych dwóch latach życia programu szczepień, zwłaszcza u dzieci z większymi opóźnieniami w zakresie uodpornienia. Szczepionki skojarzone są niemal niezbędne przy realizacji indywidualnego kalendarza szczepień (3).

Najbardziej istotna jest możliwość uodpornienia przy ich zastosowaniu drogą pojedynczych iniekcji dzieci we wczesnym okresie życia. Ten sposób postępowania daje możliwość zapobieżenia w sposób oszczędny zachorowaniom na choroby zakaźne zwłaszcza we wczesnym dzieciństwie.

PIŚMIENNICTWO:

1. Rudkowski Z. Szczepienia - praktyczne wskazówki. Polska Medycyna Rodzinna 1999, 1 (1-2), 7-21.
2. Mazurowska W., Sawicki J. Szczepienia w zwalczaniu chorób zakaźnych. Med. Agencja Wydawniczo-Informacyjna Warszawa 1995.
3. Uodpornienie sztuczne przeciw chorobom zakaźnym u dzieci i młodzieży. Poradnik dla lekarzy. Polskie Towarzystwo Pediatryczne, Zarząd Główny, Wyd. Czelej, Lublin 1997
4. Symposium, Vaccination in progress, progress in vaccination. October 26-27, 2000, Berlin, Germany; Amer. Fam. Physician, 1999, 59; 2565-2774
5. American Academy of Pediatrics. Committee of Infections Diseases. Combination vaccines for childhood immunization: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), American Academy of Pediatrics (AAP) and American Academy of Family Physician (AAFP)
6. Corbel M.J. Control testing of combined vaccines: A consideration of potential problems and approaches. Biologicals, 1994, 22, 353-360

7. Immunization policy. Expanded programmed on immunization. WHO. Document, WHO/EPI/GEN/95/REV, 3 Geneva 1995;
8. Vidor E., Caudrelier P. and Plotkin S. The Place of DTP/IPV Vaccine in Routine Pediatric Vaccination. *Medical Virology*, 1994, 4, 261-277.
9. Pac M., Bernatowska E., Gut W. Efektywność i bezpieczeństwo szczepionki Tetracoq. *Przeg. Pediatr.*, 2000, 30 (4), 288-291.
10. Bernatowska E. Eradykacja poliomyelitis, zmiany w zakresie szczepień w Polsce". *Przeg. Pediatr.*, 2000, 30 (4), 263-266.
11. Dagan R., Botujawska M.Ch., Watenberg M.N. Safety and immunogenicity in Young infants of Haemophilus b - tetanus protein conjugate vaccine, mixed in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis-enhanced inactivated poliovirus vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994; 13: 356-361.
12. Stosowanie szczepionek skojarzonych u dzieci. ACIP. *Medycyna Praktyczna Pediatria* 2/2000, 31, Tłumaczenie W. Strojny.
13. American Academy of Pediatrics, Committee on Infections Diseases. Recommended childhood immunization schedule - United States, January - December 1999, *Pediatrics*, 1999, 103, 182-185;