

2024.10.18

ZD/1810-21/24

**Wojskowa Izba Lekarska w Warszawie
ul. Jana Pawła Woronicza 15
02-625 Warszawa**

Informacja dotycząca szczepień przeciw krztuscowi

W związku z obserwowanym wzrostem zachorowań na krztusiec w Polsce (od 1 stycznia do 30 września 2024r., odnotowano **16 828** przypadków krztusca) i innych krajach europejskich Zarząd IBSS BIOMED S.A., jako producent Szczepionki błoniczo-tężcowo-krztuscowej adsorbowanej DTP (z pełnokomórkowym komponentem krztusca – zwanej poniżej „DTwP” – *ang. whole cell pertussis vaccine*), uprzejmie informuje o pełnej dostępności ww. produktu leczniczego. Podkreślając znaczenie szczepień, jako skutecznej formy profilaktyki zakażeń pałeczką krztusca (*Bordetella pertussis*), zwracamy uwagę, że obecnie na terenie Unii Europejskiej jesteśmy jedynym producentem szczepionki z pełnokomórkowym komponentem krztusca, która w polskim Programie Szczepień Ochronnych stosowana jest z powodzeniem od ponad 60-ciu lat, przyczyniając się do ogromnego spadku zachorowań z ok. 95 tys. przypadków zachorowań w roku do ok. 2 tys. zachorowań w roku.

Na przestrzeni ostatnich lat trwa dyskusja ekspertów dotycząca przyczyn wzrostu zachorowań. **Analiza doniesień epidemiologicznych i dyskusja wyników badań w środowisku naukowym wiążą wzrost zachorowań na krztusiec m.in. z systemowym przejściem w programach szczepień ze szczepionek zawierających pełnokomórkowy komponent krztusca (DTwP) na szczepionki z bezkomórkowym komponentem krztusca (szczepionki acelularne – zwane poniżej „DTaP” – *ang. acellular pertussis vaccine*).**

Również na terenie Polski od lat obserwuje się stopniowo podobny trend.

IBSS BIOMED S.A. zwraca się z uprzejmą prośbą o zapoznanie się z poniżej przedstawionymi argumentami merytorycznymi uzasadniającymi **znaczenie profilaktyki przeciwko krztuscowi przy użyciu szczepionki pediatrycznej z pełnokomórkowym komponentem krztusca - w schemacie podstawowym zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych.**

1. Zgodnie ze stanowiskiem WHO opublikowanym w 2015r. odporność wywoływana przez szczepionki bezkomórkowe jest krótsza niż odporność wywoływana przez szczepionki pełnokomórkowe, a kraje, które używają szczepionek pełnokomórkowych (wP) nie powinny przechodzić na szczepionki bezkomórkowe (aP), co oznacza, że zgodnie z w/w stanowiskiem, kraje stosujące szczepionki pełnokomórkowe powinny przy nich pozostać i nie

- przebrać na realizację szczepień za pomocą szczepionek acelularnych, które, o czym obecnie w sposób weryfikowalny wiadomo, nie zapewniają odporności stadnej. Zgodnie ze stanowiskiem WHO nie powinno się dopuszczać do niczym nieuzasadnionej zamiany szczepionek pełnokomórkowych na acelularne. Szczepionka pełnokomórkowa zawiera inaktywowane pałeczki krztuśca zawierające znacznie więcej antygenów (ok. 3000) w porównaniu ze szczepionką bezkomórkową (1- 5 antygenów).

Szczepionka DTwP wzbudza szerszy zakres ochrony wynikający z obecności większej ilości antygenów, co z kolei stanowi pewnego rodzaju zabezpieczenie przed zmiennością genetyczną krążących szczepów krztuścowych i może prowadzić do wolniejszej ekspansji szczepów przejawiających warianty białek niewłączonych do składu szczepionki.

Po wprowadzeniu szczepionki acelularnej widoczna jest silna presja selekcyjna na szczepy w populacji, które są coraz mniej zgodne z tymi zawartymi w szczepionce.

- Występują różnice w mechanizmie wywołwanej odpowiedzi immunologicznej – szczepionka z komponentem pełnokomórkowym wywołuje odpowiedź immunologiczną bliższą naturalnej odporności przeciwko *Bordetella pertussis* (za pośrednictwem m.in. limfocytów Th1, interleukiny 17), która ma zasadniczy wpływ na skuteczność szczepień i duże znaczenie dla ochrony przed infekcją krztuśca. W przypadku szczepionek DTaP dominuje odpowiedź typu Th2 (odporność poszczepienna ulega osłabieniu w krótkim czasie).
- Czas utrzymywania się ochronnej odpowiedzi immunologicznej przeciw krztuścowi po szczepionkach DTwP jest dłuższy niż po DTaP (indukcja komórek pamięci w drogach oddechowych -TRM – tissue-resident memory T).
- Szczepionka pełnokomórkowa przez aktywację mechanizmów, które są istotne w eliminacji bakterii *Bordetella pertussis* (przeciwciała opsonizujące) daje dużo większą ochronę przed transmisją patogenu. Ma to znaczenie, ponieważ w przypadku nosicieli, możliwe jest dalsze krążenie patogenu, pozostawiając nierozpoznany jego rezerwuuar w środowisku.
- Szczepionki pełnokomórkowe wykazują przewagę nad szczepionkami bezkomórkowymi w zakresie ochrony przed zakażeniem przez szybszą eliminację czynnika zakaźnego, chronią przed kolonizacją górnych dróg oddechowych oraz transmisją bakterii.
- Początkowe szczepienie przy użyciu szczepionki pełnokomórkowej długofalowo determinuje typ odpowiedzi immunologicznej po podaniu dawki przypominającej aP nawet wiele lat później.

Dane retrospektywne pokazują, że otrzymanie w cyklu szczepień choćby nawet jednej dawki szczepionki pełnokomórkowej w dzieciństwie daje lepszą ochronę niż przyjmowanie wszystkich dawek szczepionki bezkomórkowej.

Szczepienie szczepionką pełnokomórkową w pierwszych miesiącach życia dziecka indukuje pożądane i trwałe mechanizmy odporności, które są zachowane nawet po podaniu szczepionki acelularnej, generującej suboptymalną odpowiedź immunologiczną.

8. Badania na modelu zwierzęcym potwierdziły, że szczepionki z komponentą pełnokomórkową, w przeciwieństwie do szczepionek acelularnych, mogą chronić przed szczepami parakrzuscowymi (*Bordetella parapertusis*), wywołującymi chorobę z objawami krztuśca.
9. Tworzenie odporności zbiorowiskowej: pełnokomórkowa szczepionka DTwP skuteczniej przyczynia się do utrzymania wysokiego poziomu odporności zbiorowiskowej (tzw. odporności stadnej), co jest kluczowe w ochronie osób nieszczepionych, szczególnie niemowląt i osób z przeciwwskazaniami do szczepienia.

Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych - szczepienia obowiązkowe przeciw krztuścowi realizowane są szczepionką pełnokomórkową (wP). Natomiast, w przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepionką pełnokomórkową oraz u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g, należy zastosować szczepionkę z bezkomórkowym komponentem krztuśca (aP) – tzw. „część I. A.1 PSO „Wariant szczepień z użyciem szczepionki wysokoskojarzonej (DTaP-IPV-Hib)”.

W Polsce notuje się coraz więcej przypadków krztuśca, a wysoka zakaźność powoduje, że osoby nieodporne są wyjątkowo podatne na infekcję. Dlatego tak ważne jest, aby szczepienia były wykonywane zgodnie z zaleceniami PSO.

Literatura

1. Bart MJ, et al. Global Population Structure and Evolution of *Bordetella pertussis* and Their Relationship with Vaccination. *MBio*. 2014 Apr 22;5(2).
2. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis epidemic—Washington, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:517–22.
3. Cherry, James D. "The 112-Year Odyssey of Pertussis and Pertussis Vaccines—Mistakes Made and Implications for the Future." *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* (2019).
4. da Silva Antunes, Ricardo, et al. "Th1/Th17 polarization persists following whole-cell pertussis vaccination despite repeated acellular boosters." *The Journal of clinical investigation* 128.9 (2018).
5. DeAngelis H et al, Epidemiological and Economic Effects of Priming With the Whole-Cell *Bordetella pertussis* Vaccine. *JAMA Pediatr*. 2016 May 1;170(5):459-65
6. Dubois V, Chatagnon J, Depessemier M, Loch C. Maternal acellular pertussis vaccination in mice impairs cellular immunity to *Bordetella pertussis* infection in offspring. *JCI Insight*. 2023 Sep 22;8(18):e167210.doi: 10.1172/jci.insight.167210
7. Dubois V, Chatagnon J, Thiriard A, Bauderlique-Le Roy H, Debrie AS, Coutte L, Loch C. Suppression of mucosal Th17 memory responses by acellular pertussis vaccines enhances nasal *Bordetella pertussis* carriage. *NPJ Vaccines*. 2021 Jan 8;6(1):6.doi: 10.1038/s41541-020-00270-8
8. Holubová J, Staněk O, Brázdilová L, Mašín J, Bumba L, Gorringer AR, Alexander F, Šebo P. Acellular Pertussis Vaccine Inhibits *Bordetella pertussis* Clearance from the Nasal Mucosa of Mice. *Vaccines (Basel)*. 2020 Nov 19;8(4):695.doi: 10.3390/vaccines8040695
9. Kapil P, Merkel TJ. Pertussis vaccines and protective immunity. *Curr Opin Immunol*. 2019 Aug;59:72-78. doi: 10.1016/j.coi.2019.03.006
10. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Rowhani-Rahbar A, Baxter R. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. *Pediatrics*. 2013 Jun;131(6):e1716-22.

11. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med* 2012; 367:1012–9.
12. Lam C, Octavia S, Ricafort L, Sintchenko V, Gilbert GL, Wood N, McIntyre P, Marshall H, Guiso N, Keil AD, Lawrence A, Robson J, Hogg G, Lan R. Rapid Increase in Pertactin-deficient Bordetella pertussis Isolates, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2014 Apr;20(4):626-33.
13. Liko J, Robison SG, Cieslak PR. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine. *N Engl J Med.* 2013 Feb 7;368(6):581-2.
14. Long GH, Karanikas AT, Harvill ET, Read AF, Hudson PJ. Acellular pertussis vaccination facilitates Bordetella parapertussis infection in a rodent model of bordetellosis. *Proc Biol Sci.* 2010 Jul 7;277(1690):2017-25
15. Lutyńska A, Mosiej E, Zawadka M, Polak M, Augustynowicz E.. Badania genetycznej zmienności szczepów Bordetella pertussis w aspekcie wzrostu zachorowań *Prob Hig Epidemiol* 2012, 93(3):599-604.
16. McCarthy KN, Hone S, McLoughlin RM, Mills KHG. IL-17 and IFN- γ -producing respiratory tissue resident memory CD4 T cells persist for decades in adults immunized as children with whole cell pertussis vaccines. *J Infect Dis.* 2024 Jan 30;jiae034 <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiae034/7593484>
17. Mooi FR. Bordetella pertussis and vaccination: The persistence of a genetically monomorphic pathogen *Infect Genet Evol.* 2010 Jan;10(1):36-49.
18. Mooi FR., et al Bordetella pertussis Strains with Increased Toxin Production Associated with Pertussis Resurgence, *Emerging Infectious Diseases* , vol. 15, No. 8, August 2009.
19. Muhammad Ali Syed, Choosing from Whole Cell and Acellular Pertussis Vaccines-Dilemma for the Developing Countries, Iran J Public Health. 2017 Feb; 46(2): 272–273
20. Paradowska- Stankiewicz I., Durajski Ł., Wilk M. Perspektywy dla szczepionki przeciwko pałeczkę krztusca Wyzwania medyczne i epidemiologiczne; Medycyna po dyplomie 2024.03
21. Paradowska-Stankiewicz I. Czy zachorowania na krztusiec zależą od rodzaju i liczby użytych do uodpornienia szczepionek? Analiza danych z nadzoru epidemiologicznego w latach 2012-2016, *Wiadomości Lekarskie* 2018, tom LXXI, nr 7
22. Plotkin Stanley A. *Clin Infect Dis.* (2014) 58 (6): 830-833. The Pertussis Problem.
23. Queenan AM, Cassidy PK, Evangelista A. Pertactin-negative variants of Bordetella pertussis in the United States. *N Engl J Med.* 2013 Feb 7;368(6):583-4.
24. Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. *JAMA.* 2012 Aug 1;308(5):454-6. Erratum in: *JAMA.* 2012 Oct 10;308(14):1432.
25. Smallridge WE1, Rolin OY, Jacobs NT, Harvill ET. Different Effects of Whole-Cell and Acellular Vaccines on Bordetella Transmission. *J Infect Dis.* 2014 Mar 8.
26. Smits K, Pottier G, Smet J, Dirix V, Vermeulen F, De Schutter I, Carollo M, Loch C, Ausiello CM, Mascart F. Different T cell memory in preadolescents after whole-cell or acellular pertussis vaccination. *Vaccine.* 2013 Dec 17;32(1):111-8.
27. Trainor EA, Nicholson TL, Merkel TJ. Bordetella pertussis transmission. *Pathog Dis.* 2015 Nov;73(8):ftv068. doi: 10.1093/femspd/ftv068

28. Valeri V, Sochon A, Cousu C, Chappert P, Lecoeuche D, Blanc P, Weill JC, Reynaud CA. The whole-cell pertussis vaccine imposes a broad effector B cell response in mouse heterologous prime-boost settings. *JCI Insight*. 2022 Nov 8;7(21):e157034.doi: 10.1172/jci.insight.157034.
29. van der Lee S, Hendrikx LH, Sanders EAM, Berbers GAM, Buisman AM, Whole-Cell or Acellular Pertussis Primary Immunizations in Infancy Determines Adolescent Cellular Immune Profiles. *Front Immunol*. 2018 Jan 24;9:51.
30. Varney ME, Boehm DT, DeRoos K, Nowak ES, Wong TY, Sen-Kilic E, Bradford SD, Elkins C, Epperly MS, Witt WT, Barbier M, Damron FH. Bordetella pertussis Whole Cell Immunization, Unlike Acellular Immunization, Mimics Naïve Infection by Driving Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Expansion in Mice . *Front Immunol*. 2018 Oct 18;9:2376.doi: 10.3389/fimmu.2018.02376
31. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Comparison of Three Whole-Cell Pertussis Vaccines in the Baboon Model of Pertussis. *Clin Vaccine Immunol*. 2015 Nov 11;23(1):47-54. doi: 10.1128/CVI.00449-15 (Clin Vaccine Immunol. 2016 Jan; 23(1): 47–54.)
32. Warfel JM1, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jan 14;111(2):787-92.
33. WHO - Summary of the Pertussis Vaccines: WHO position paper – September 2015; http://www.who.int/immunization/documents/pertussis_pp_2015_summary.pdf.
34. Wilk MM, Borkner L, Misiak A, Curham L, Allen AC, Mills KHG. Immunization with whole cell but not acellular pertussis vaccines primes CD4 TRM cells that sustain protective immunity against nasal colonization with Bordetella pertussis. *Emerg Microbes Infect*. 2019;8(1):169-185. doi: 10.1080/22221751.2018.1564630. PMID: 30866771; PMCID: PMC6455184.
35. Witt MA, Arias L, Katz PH, Truong ET, Witt DJ. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1248–54.
36. Zawadka M, Polak M, Rabczenko D, Mosiej E, Augustynowicz E, Lutyńska A. Effectiveness of the whole-cell pertussis vaccine produced in Poland against different Bordetella parapertussis isolates in the mouse intranasal challenge model. *Vaccine*. 2011 Jul 26;29(33):5488-94
37. Zerbo, Ousseny, et al. Acellular pertussis vaccine effectiveness over time. *Pediatrics* (2019): e20183466.
38. <https://www.pzh.gov.pl/strona-glowna-2/krztusiec/choroba/sytuacja-epidemiologiczna-krztusca-w-polsce/> (wyd: NIZP-PZH,PIB)

Z wyrazami szacunku,

**Kierownik Pionu Naukowo-Medycznego
dr n. biol. Anna Tejchman-Skrzyszevska**

**Prezes Zarządu
Anna Flis**