

Ocena odpowiedzi poszczepiennej u dzieci przedwcześnie urodzonych oraz zależności między ich wiekiem płodowym i masą urodzeniową a stężeniem przeciwciał po szczepieniu siedmiowalentną, skoniugowaną szczepionką przeciwko *Streptococcus pneumoniae*

EWA SZYNCZEWSKA, IWONA LIGENZA, KATARZYNA HAŁADAJ, DANUTA CHLEBNA-SOKÓŁ

Streszczenie

Streptococcus pneumoniae należy do najbardziej rozpowszechnionych patogenów bakteryjnych. Istnieje możliwość wykorzystania szczepień ochronnych w profilaktyce tych zakażeń. Jednakże zdolność wzbudzenia odpowiedzi poszczepiennej u wcześniaków może być słabsza. Celem badań była ocena stężenia przeciwciał u dzieci przedwcześnie urodzonych przed oraz po szczepieniu siedmiowalentną, skoniugowaną szczepionką przeciwko *Streptococcus pneumoniae* (PCV7) oraz sprawdzenie, czy istnieje związek między wiekiem płodowym i urodzeniową masą ciała a immunogennością szczepionki PCV7. 4 dawki PCV7 podano 40 niemowlętom w 2., 4., 6. i 16. miesiącu życia. Dzieci urodziły przed ukończeniem 34. tygodnia ciąży. Stężenie przeciwciał przeciwko serotypom *Streptococcus pneumoniae* zawartym w PCV7 określono w teście ELISA, czterokrotnie u każdego pacjenta. Stężenie przeciwciał u badanych dzieci przed podaniem szczepionki było niskie. Po trzech dawkach szczepienia podstawowego stwierdzono wzrost stężenia przeciwciał w zakresie wszystkich serotypów u większości badanych dzieci, a przed podaniem dawki przypominającej, nastąpił wyraźny ich spadek. Ostatnie szczepienie spowodowało ponowny ich wzrost u wszystkich dzieci, a uzyskane wyniki były wyższe od osiągniętych po szczepieniu podstawowym. U prawie wszystkich dzieci po czterech dawkach szczepionki stwierdzono stężenie przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, zabezpieczające przed inwazyjną chorobą pneumokokową. Nie stwierdzono związku między wiekiem płodowym (z wyjątkiem 1 serotypu) i masą urodzeniową a immunogennością po szczepieniu PCV7, ale przed podaniem szczepionki, dzieci z mniejszą urodzeniową masą ciała miały niższe stężenia przeciwciał w porównaniu z tymi z większą masą ciała. Przeprowadzone badania wskazują na wysoką immunogenność PCV7 u dzieci urodzonych przed ukończeniem 34. tygodnia ciąży bez względu na wiek płodowy i urodzeniową masę ciała. Wykazano, że aby odpowiedź na szczepienie była optymalna, konieczne jest podanie dawki przypominającej.

Słowa kluczowe: wcześniactwo, niska masa urodzeniowa, *Streptococcus pneumoniae*, PCV7, odpowiedź poszczepienna

Wstęp

Dzieci przedwcześnie urodzone narażone są w większym stopniu od swych rówieśników urodzonych o czasie, na zakażenia o ciężkim przebiegu wywołane często przez patogeny, przeciwko którym istnieje możliwość profilaktyki; ryzyko uogólnionego zakażenia w okresie noworodkowo-niemowlęcym koreluje u nich odwrotnie z wiekiem płodowym [1-3]. Szczególnie groźne są zakażenia wywołane przez pneumokoki [4-6]; szacuje się, że ich częstość wśród dzieci z masą urodzeniową ≤ 2500 g jest 2,6 razy wyższa niż u dzieci z prawidłową masą ciała [7].

Tymczasem w polskich warunkach ta grupa dzieci zbyt często pozostaje nieszczepiona [8], chociaż po wypisaniu ze szpitala przeciwwskazania do szczepień są takie same, jak u dzieci donoszonych. Podstawowym parametrem uwzględnianym w kwalifikacji do szczepień powinien być stabilny stan kliniczny, w którym dzieci nie ujawniają objawów ciężkiego zakażenia, choroby metabolicznej lub ostrej niewydolności nerek, zaburzeń sercowo-naczyniowych i oddechowych oraz wykazują utrwalony, stały przyrost masy ciała [9]. Rekomendowane jest

rozpoczynanie i realizacja immunoprofilaktyki zgodnie z obowiązującym programem szczepień ochronnych, w pełnych dawkach, bez korygowania wieku urodzeniowego [10, 11].

Niemowlęta urodzone przed czasem są zdolne do odpowiedzi immunologicznej zarówno na czynniki infekcyjne jak i szczepienia, jednak może ona być słabsza ze względu na niesprawne mechanizmy odporności wrodzonej i nabytej oraz obniżoną aktywność opsonizacyjną i fagocytarną [11, 12]. Opisywane jest również zwiększone ryzyko niepożądanych odczynów poszczepiennych u wcześniaków (incydenty bradykardii, bezdechy [13, 14]), chociaż są też opinie, aby zaburzeń tych nie wiązać z samym szczepieniem [15].

Celem prowadzonych badań była ocena odpowiedzi immunologicznej przed oraz po szczepieniu siedmiowalentną, skoniugowaną szczepionką przeciwko *Streptococcus pneumoniae* (PCV7) u dzieci przedwcześnie urodzonych oraz sprawdzenie, czy istnieje związek między wiekiem płodowym i urodzeniową masą ciała a immunogennością szczepionki PCV7.

Material i metody

W okresie między styczniem 2007 a grudniem 2008, 40 niemowlętom podano domięśniowo, w boczną część uda, 4 dawki siedmiowalentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko *Streptococcus pneumoniae* (PCV7) w 2., 4., 6. i 16. miesiącu życia. Dzieci wraz ze szczepionką przeciwko pneumokokom otrzymywały skojarzoną szczepionkę przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (acelularna), poliomyelitis i *Haemophilus influenzae* typu b (DTaP-IPV-Hib). Do badań włączono dzieci urodzone przed ukończeniem 34. tygodnia ciąży, w wieku chronologicznym od ≥ 42 dni do ≤ 175 dni, będące w stabilnym stanie zdrowia określonym na podstawie wywiadu, badania lekarskiego oraz oceny dokumentacji medycznej w momencie szczepienia. Rodzice wyrazili zgodę na udział dziecka w badaniu oraz zobowiązali się wypełniać wszystkie niezbędne zalecenia podczas jego trwania. Z analizy wykluczono wcześniaki ze stwierdzonymi niedoborami immunologicznymi oraz z rozpoznaną ciężką przewlekłą lub postępującą chorobą.

Szczepienia wykonano u 40 niemowląt w wieku od 48 do 149 dni (17 chłopców i 22 dziewczynki). Wszystkie dzieci urodziły się przedwcześnie między 24. a 34. tygodniem ciąży (średnio w 30. tygodniu ciąży), z masą urodzeniową od 480 g do 2450 g (średnio 1228 g). Charakterystykę kliniczną niemowląt przedstawia tabela 1.

U każdego pacjenta, celem oceny stężenia przeciwciał poszczepiennych, czterokrotnie pobierana była krew – przed pierwszą dawką szczepionki, 4 tygodnie po szczepieniu podstawowym, bezpośrednio przed dawką przypominającą oraz 4 tygodnie po niej. Stężenie swoistych przeciwciał IgG przeciwko wszystkim serotypom *Streptococcus pneumoniae* (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F) zawartym w PCV7 określono w teście immunoabsorpcji enzymo-zależnej (ELISA), a oznaczeń dokonano w Statens Serum Institute w Danii. Zgodnie z zastosowanym testem ELISA, za ochraniające przed inwazyjną chorobą pneumokokową przyjmuje się stężenie $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ [16].

W celu zaprezentowania zależności między masą urodzeniową i wiekiem płodowym a stężeniem przeciwciał użyto współczynnika korelacji rang R-Spearmana.

Wyniki

Zasadniczym celem badania było sprawdzenie, czy podanie szczepionki wpłynęło na wzrost stężenia przeciwciał w surowicy. Ocenę przeprowadzono osobno dla każdego okresu badania, a więc przed podaniem szczepionki, 4 tygodnie po trzeciej dawce PCV7, bezpośrednio przed dawką przypominającą i 4 tygodnie po niej. W tabeli 2 przedstawiono średnie wartości stężenia przeciwciał w stosunku do wszystkich 7 serotypów.

Tabela 1. Wskaźniki okolicyrodowe i wiek w chwili rozpoczęcia szczepień badanych dzieci

Analizowana cecha	Minimum	Maksimum	Średnia	Odchylenie standardowe
Wiek płodowy [tydzień ciąży]	24	34	29,8	2,79
Urodzeniowa masa ciała [g]	480	2450	1304	474
Punktacja Apgar w 1. minucie	1	8	5,7	1,69
Punktacja Apgar w 10. minucie	2	9	6,6	1
Kolejność ciąży	1	6	1,8	1,1
Kolejność porodu	1	4	1	1
Wiek dziecka w chwili rozpoczęcia szczepienia [tyg.]	7	24	15	5,1

Tabela 2. Średnia geometryczna stężenia przeciwciał siedmiu serotypów w poszczególnych okresach badania, z pominięciem wartości znajdujących się poza granicami czułości zastosowanego testu ELISA

Badany parametr	Serotyp						
	4	6B	9V	14	18C	19F	23F
Przed podaniem szczepionki							
<i>n</i>	31	18	38	33	36	31	40
Średnia geometryczna	9	0,32	0,1	0,38	0,08	0,23	14
4 tygodnie po podaniu 3. dawki szczepionki							
<i>n</i>	40	39	40	40	40	40	40
Średnia geometryczna	183	1,17	1,8	461	158	2,51	1,13
bezpośrednio przed podaniem 4. dawki szczepionki							
<i>n</i>	40	40	40	40	40	40	40
Średnia geometryczna	0,4	78	0,48	1,78	0,38	0,9	0,58
4 tygodnie po podaniu 4. dawki szczepionki							
<i>n</i>	40	40	38	38	40	40	39
Średnia geometryczna	29	8,74	4,45	13,6	3,37	4,9	6

W obliczeniach nie uwzględniano wartości znajdujących się poza granicami czułości zastosowanego do oznaczeń testu ELISA. Stężenie przeciwciał ocenione po raz pierwszy przed podaniem szczepionki PCV7 było niskie dla wszystkich serotypów.

Po podstawowym szczepieniu wykazano wzrost średniego stężenia przeciwciał w zakresie wszystkich serotypów u większości badanych dzieci. Zaobserwowano różnice między poszczególnymi serotypami. Najwyższe stężenie przeciwciał stwierdzono dla serotypu 14, natomiast najniższe dla serotypu 23F. Miesiąc po podaniu 3. dawki szczepionki, 92,5% dzieci wykazało stężenie przeciwciał uznawane za zabezpieczające. W przypadku serotypu 6B, tylko 80% pacjentów uzyskało stężenie $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$. Ponadto odnotowano zmienność nasilenia odpowiedzi immunologicznej w zależności od momentu oceny przeciwciał.

Przed podaniem dawki przypominającej, a więc w 16. miesiącu życia, nastąpiło wyraźne obniżenie stężenia przeciwciał u wszystkich badanych dzieci, ale blisko 72% z nich utrzymywało stężenie $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$. Tempo zmniejszania się stężenia przeciwciał było podobne u wszystkich dzieci i zależne od serotypu. Ostatnie szczepienie spo-

wodowało ponowny, wyraźny wzrost stężenia przeciwciał, a uzyskane wyniki były znacząco wyższe od osiągniętych po podaniu trzech dawek szczepionki. Tym razem najniższe wartości zaobserwowano dla serotypu 4, a najwyższe ponownie dla serotypu 14. U prawie wszystkich dzieci (z wyjątkiem trojga, dla pojedynczych serotypów) uzyskano stężenie zabezpieczające przed inwazyjną chorobą pneumokokową $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$.

Tabela 3 zawiera ocenę zależności między stężeniem przeciwciał w surowicy wszystkich badanych dzieci a tygodniem ciąży, w którym się urodziły. W zdecydowanej większości przypadków stwierdzono nieistotne statystycznie zależności między wiekiem płodowym a stężeniem przeciwciał przeciwko danemu typowi serologicznemu pneumokoka. Jednak w przypadku serotypu 6B, po podaniu dawki przypominającej, obserwowano istotne, dodatnie (przeciętne) korelacje.

Zbadano także zależność między stężeniem przeciwciał w surowicy a urodzeniową masą ciała (tabela 4). Istotnie statystycznie, dodatnie zależności między masą urodzeniową a stężeniem przeciwciał u niemowląt zauważono dla czterech typów serologicznych (9V, 14 i 23F – przeciętna korelacja, 19F – wysoka korelacja), ale tylko

Tabela 3. Ocena zależności między tygodniem ciąży a stężeniem przeciwciał w surowicy wszystkich badanych dzieci, dla poszczególnych typów serologicznych i okresów badania, przy użyciu współczynników korelacji rang R-Spearmana; korelacje istotne statystycznie dla $p < 0,05$

Typ serologiczny	Przed podaniem 1. dawki		4 tygodnie po 3. dawce		Przed podaniem 4. dawki		4 tygodnie po 4. dawce	
	wsp. R-Spearmana	P	wsp. R-Spearmana	P	wsp. R-Spearmana	P	wsp. R-Spearmana	P
Tp. 4	0	982	-0,01	0,97	-0,19	0,24	0,05	0,77
Tp. 6B	-6	723	-10	54	0,08	0,64	0,37	2
Tp. 9V	17	285	0,03	0,88	-0,13	0,43	0,11	0,49
Tp. 14	14	301	0,08	0,63	-0,22	0,18	20	23
Tp. 18C	-6	703	0,04	0,79	-0,08	0,63	-0,02	0,88
Tp. 19F	16	339	0,15	0,37	-0,01	0,96	0,31	0,05
Tp. 23F	17	301	-0,06	0,70	0,00	0,98	0,13	0,41

Tabela 4. Ocena zależności między masą urodzeniową a stężeniem przeciwciał w surowicy wszystkich badanych dzieci, dla poszczególnych typów serologicznych i okresów badania, przy użyciu współczynnika korelacji rang R-Spearmana; korelacje istotne statystycznie dla $p < 0,05$

Typ serologiczny	Przed podaniem 1. dawki		4 tygodnie po 3. dawce		Przed podaniem 4. dawki		4 tygodnie po 4. dawce	
	wsp. R-Spearmana	p	wsp. R-Spearmana	p	wsp. R-Spearmana	p	wsp. R-Spearmana	p
Tp. 4	256	0,11	0,035	0,829	-0,197	0,223	-0,027	0,868
Tp. 6B	298	0,061	0,074	0,65	0,034	0,836	46	779
Tp. 9V	473	2	-0,027	0,867	-0,081	0,621	0,154	0,343
Tp. 14	318	46	0,102	0,531	-0,178	0,271	-0,052	0,748
Tp. 18C	262	0,102	124	444	-0,053	0,743	-0,095	0,559
Tp. 19F	527	0	0,226	0,161	-0,043	0,791	0,126	0,44
Tp. 23F	337	33	0,013	0,934	0,124	0,445	0,161	0,32

przed podaniem szczepionki. Na tej podstawie stwierdzono, że przed zastosowaniem szczepionki część dzieci z większą urodzeniową masą ciała prezentowała wyższe stężenia przeciwciał w stosunku do niektórych serotypów. Jednak w następnych okresach, po podaniu szczepionki, we wszystkich przypadkach zależności te były nieistotne statystycznie. Zastosowanie szczepionki spowodowało więc wzrost poziomu przeciwciał także u niemowląt o niższej masie urodzeniowej.

Dyskusja

Wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają dobrą odpowiedź na siedmiowalentną, skoniugowaną szczepionkę przeciwko *Streptococcus pneumoniae* u dzieci przedwcześnie urodzonych, bez względu na ich wiek płodowy i masę urodzeniową. Ocenę tą przeprowadzono u 40 niemowląt urodzonych przed ukończeniem 34. tygodnia ciąży. Opublikowane do tej pory badania dotyczące tej szczepionki obejmowały w przeważającej liczbie dzieci donoszone [17-22]. Odpowiedź immunologiczna po szczepieniu przeciwko pneumokokom u wcześniaków, u których ryzyko inwazyjnej choroby pneumokokowej jest dużo wyższe niż u dzieci urodzonych o czasie, sprawdzana była szeroko w badaniu przedrejestracyjnym szczepionki. Uczestniczyło w nim 4340 dzieci przedwcześnie urodzonych, z których PCV7 otrzymało w sumie 2166 niemowląt (76 poniżej 32. tygodnia ciąży) [7]. W pracach pochodzących z innych ośrodków grupy jednak nie były duże. W badaniu przeprowadzonym przez Esposito i wsp. wzięło udział 46 wcześniaków urodzonych między 32. a 36. tygodniem ciąży, a przez Ruggeberg i wsp. 68 dzieci, spośród których 23 (34%) urodziło się między 33. a 36. tygodniem ciąży, 20 (29%) między 29. a 32., a 25 (37%) poniżej 29. tygodnia [23, 24]. W pracy opublikowanej przez Moss i wsp. grupa wcześniaków obejmowała 133 dzieci ze średnią wieku płodowego 28,6 tygodnia, ale spośród nich tylko 32 otrzymało pełen cykl szczepień [25].

Stężenie przeciwciał oceniane po raz pierwszy przed podaniem szczepionki PCV7, było niskie dla wszystkich serotypów – w 54/280 przypadkach (oceniając stężenie przeciwciał u wszystkich 40 dzieci dla 7 serotypów szczepionkowych) wartość ta była poniżej czułości zastosowanego do oznaczeń testu ELISA. Było to zgodne z oczekiwaniami. Najniższe wartości średnich geometrycznych stężenia przeciwciał (IgG-GMC) stwierdzono dla serotypów 4 i 18C. W pracach pochodzących z Wielkiej Brytanii [24] i Włoch [23], w grupie dzieci przedwcześnie urodzonych były to serotypy 4 i 23F. Stężenie przeciwciał uzyskane przed szczepieniem odpowiada przede wszystkim liczbie przeciwciał przekazanych dziecku przez matkę w transporcie przezłożyskowym. Ponieważ wszystkie zakwalifikowane do badania dzieci urodziły się przed końcem 34. tygodnia ciąży, poziom przeciwciał klasy IgG mógł być u nich niski [26]. Uzyskane wyniki IgG-GMC, po podaniu trzech dawek szczepionki były zbliżone do opisanych

przez innych autorów takich, jak Knuf i wsp. czy Shoo i wsp. [27, 28], choć ich prace dotyczyły dzieci urodzonych o czasie, a także do badań Shinefield i wsp., Esposito i wsp. i Ruggeberg i wsp. dotyczących wcześniaków [7, 23, 24]. Uzyskane u badanych przez nas dzieci stężenia przeciwciał po szczepieniu podstawowym nie były jednak tak wysokie, jak u dzieci azjatyckich [29], u których były one znacznie wyższe od osiąganych nawet przez dzieci urodzone o czasie z populacji europejskich i amerykańskich [30, 31]. W prezentowanej pracy uwagę zwracają niskie w tej fazie badania średnie stężenie przeciwciał dla serotypu 6B i 23F z jednocześnie najmniejszym, w porównaniu z innymi serotypami, bezwzględnym przyrostem w stosunku do wartości sprzed podania szczepionki. Serotypy te również w innych doniesieniach charakteryzowały się najniższym (po szczepieniu podstawowym) stężeniem w surowicy spośród wszystkich zawartych w PCV7 [7, 24, 32]. Podobne wyniki otrzymali także Esposito i wsp. oraz Käyhty i wsp. przy czym w badaniu tych autorów inny był schemat dawkowania szczepionki (2 dawki w szczepieniu podstawowym) [20, 23, 33].

Interpretacja stężeń przeciwciał przeciw pneumokokowych bezpośrednio przed podaniem dawki przypominającej, a więc w 16. miesiącu życia, wykazała iż u wszystkich badanych wcześniaków nastąpiło wyraźne ich obniżenie, którego wartość była mniejsza od wzrostu stężenia po podaniu trzech dawek szczepionki; taką prawidłowość zaobserwowali już autorzy pierwszego przedrejestracyjnego badania PCV7 [30]. Dla większości serotypów obniżenie stężenia przeciwciał było istotne statystycznie, co wskazuje na potrzebę podania dawki przypominającej. W piśmiennictwie zwrócono uwagę, że u dzieci szczepionych tylko trzema dawkami szczepionki w 1. roku życia (schemat 3 + 0), stężenie przeciwciał mierzone w 2. roku życia jest niskie [33]. Ważna jest też informacja, że tempo zmniejszania się stężenia przeciwciał było zależne od serotypu. Wysokie stężenie przeciwciał stwierdzono dla serotypu 14 (podobnie jak w innych pracach o immunogenności PCV7 [27, 34]). Wydaje się, że może to mieć znaczenie w zabezpieczeniu przed inwazyjną chorobą pneumokokową wywołaną właśnie przez ten serotyp.

Ostatnie szczepienie badanych niemowląt spowodowało ponowny, wyraźny wzrost poziomu przeciwciał, które było bardzo zbliżone do obserwowanych u dzieci donoszonych w Niemczech i Francji [34]. Istotna jest również informacja, że stwierdzone w tym okresie badania wartości, były znacząco wyższe od osiągniętych po podaniu trzech dawek szczepionki, a więc sprawne były mechanizmy pamięci immunologicznej. Podobne obserwacje poczynili inni autorzy oceniający immunogenność PCV7, m.in. Esposito i wsp., Shao i wsp., Kim i wsp., Li i wsp., Knuf i wsp. [23, 27-29, 35]. Najwyższe wartości zaobserwowano ponownie dla serotypu 14, najczęściej izolowanego w Polsce (23,4% u dzieci poniżej 2. roku życia) [36] i w Europie Zachodniej (19,74% u osób poniżej 18. roku życia) [37].

Oceniając immunogenność w odniesieniu do dojrzałości wcześniaków poszukiwano odpowiedzi na pytanie, czy wzrost (po szczepieniu) stężenia przeciwciał u niemowląt, zależy od czasu trwania ciąży. Zdecydowana większość uzyskanych wyników przemawia za brakiem takiej zależności, co dowodzi, poza dobrą odpowiedzią poszczepienną, dojrzałości immunologicznej wcześniaków urodzonych nawet przed zakończeniem 29. tygodnia ciąży. Okazało się, że jedynie w przypadku jednego serotypu (6B) zauważono istotną statystycznie korelację między wiekiem płodowym a poziomem przeciwciał w surowicy po podaniu dawki przypominającej, do czego trudno się odnieść ze względu na brak podobnych opracowań w piśmiennictwie. W doniesieniu autorstwa D'Angio i wsp. stwierdzono, że stężenie przeciwciał w grupie dzieci o masie ciała 401-1000 g w porównaniu z dziećmi o masie urodzeniowej 1001-1500 g w zakresie tego serotypu (oraz 23F) było niższe [32]. W pracach porównujących stężenie przeciwciał u wcześniaków i dzieci urodzonych o czasie, po podaniu dawki przypominającej serotyp 6B był równie immunogenny u dzieci przedwcześnie urodzonych, jak i donoszonych [23, 24]. Należy zatem przypuszczać, że dla tego serotypu zaznacza się wpływ niedojrzałości wewnątrzmacicznej na stężenie przeciwciał poszczepiennych. Jednakże bez względu na wiek płodowy odsetek dzieci, u których wykazano poziom przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ dla serotypu 6B, był zbliżony. Natomiast przed podaniem szczepionki, stężenia przeciwciał u dzieci z ciąży dłużej trwającej były wyższe, w porównaniu z niemowlętami o niższym wieku płodowym, ale różnica ta nie była istotna statystycznie.

Poszukiwano także związku między masą urodzeniową a stężeniem przeciwciał poszczepiennych. Urodzeniowa masa ciała dziecka świadczy o stanie rozwoju płodu i noworodka, w tym również o dojrzałości jego układu immunologicznego, czyli możliwości wytworzenia odporności na przykład po podaniu szczepionki [38]. Jak wynika z piśmiennictwa, noworodki z małą masą urodzeniową mają niższe poziomy przeciwciał przeciwko m.in. *Streptococcus pneumoniae*, oceniane we krwi pępowinowej, w porównaniu z dziećmi o prawidłowej masie urodzeniowej (czyli między 10. a 90. centylem w stosunku do wieku płodowego), bez względu na tydzień ciąży, w którym się urodziły [39]. Na podstawie przeanalizowanych w niniejszym badaniu wyników stwierdzono, że w okresie przed podaniem szczepionki u dzieci z małą masą urodzeniową, istniały istotne statystycznie różnice dla czterech typów serologicznych (9V, 14, 19F i 23F) – tabela 4. Wynika z tego, że przed otrzymaniem szczepionki, niemowlęta z większą masą urodzeniową charakteryzowały się wyższym poziomem przeciwciał w stosunku do niektórych serotypów, co jak w przypadku wieku płodowego potwierdza większą dojrzałość układu immunologicznego, z czym wiąże się dobra odpowiedź na antygeny szczepionki. W każdym innym okresie badania po podaniu szczepionki, nie zaobserwowano zależności między urodzeniową

masą ciała a mianem przeciwciał. Wyniki te nie pokrywają się z danymi uzyskanymi przez D'Angio i wsp., którzy wskazali niską masę urodzeniową jako niezależny czynnik ryzyka gorszej immunogenności. Wykazali oni bowiem, że wcześniaki z mniejszą masą urodzeniową po szczepieniu miały niższe miano przeciwciał dla serotypów 6B i/lub 23F, w porównaniu z tymi z większą masą ciała [32].

Wnioski

- 1) Przeprowadzone badania wskazują na prawidłową odpowiedź poszczepienną po podaniu siedmiowalentnej, skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom u wcześniaków i dzieci z ekstremalnie i bardzo niską masą urodzeniową, bez względu na stopień dojrzałości i masę ciała w chwili urodzenia.
- 2) Wykazano, że aby odpowiedź na szczepienie była optymalna, konieczne jest podanie dawki przypominającej.

Podziękowania

Badania serologiczne finansowane przez firmę Wyeth (obecnie Pfizer) (570-01-019). Pozostałe badania finansowane z funduszy UM, przeznaczonych na działalność statutową Kliniki (503/1-090-02/503-01)

Piśmiennictwo

- [1] Pinquier D., Adde-Michela C., Ploin D. i wsp. (2009) *Vaccination rate of premature infants at 6 and 24 months of age: a pilot study*. Arch. Pediatr. 16: 1533-1539.
- [2] Sikora P., Chlebna-Sokół D., Ligenza I., Sikora A. (2006) *Haemophilus influenzae type band pertussis vaccinations in preterm infants*. Arch. Immunol. Ther. Exp. 54: 193-199.
- [3] Gaudelus J., Lefèvre-Akrich S., Roumegoux C. i wsp. (2007) *Immunization of the preterm infant*. Arch. Pediatr. 14S: 24-30.
- [4] Ray G.T., Pelton S.I., Klugman K.P. i wsp. (2009) *Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: an update after 7 years of use in the United States*. Vaccine 5: 6483-6494.
- [5] Wysocki J., Mazela J., Gadzinowski J. (2003) *Immunoprofilaktyka czynna i bierna noworodków, wcześniaków, niemowląt i dzieci z małą masą urodzeniową*. Kliniczna Perinatologia i Ginekologia 39: 71-75.
- [6] *General Recommendations on Immunization*. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). (2002) MMWR 51: 1-54.
- [7] Shinefield H.R., Black S., Ray P. i wsp. (2002) *Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants*. Pediatr. Infect. Dis. J. 21: 182-186.
- [8] Szyncewska E., Drobnik-Wąsiewicz K., Żelazowska E. i wsp. (2009) *Realizacja szczepień ochronnych u dzieci pozostających pod opieką poradni neurologicznej*. Przegląd Pediatr. 39: 117-121.
- [9] Saari T.N. (2003) *Immunization of preterm and low birth weight infants*. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Pediatrics. 112: 193-198.
- [10] Ziegler B., Strassburg H.M. (2010) *Vaccination status in very and extremely preterm infants at the age of 2 years – a nationwide pilot analysis*. Klinika Padiatryczna 222: 243-247.

- [11] Zagórecka E., Piotrowska-Jastrzębska J. (2010) *Odporność poszczepienna u niemowląt urodzonych przedwcześnie*. Klinika Pediatria 18: 5058-5067.
- [12] Esposito S., Faldella G., Giammanco A. i wsp. (2002) *Long-term pertussis-specific immune responses to a combined diphtheria, tetanus, tricomponent acellular pertussis and hepatitis B vaccine in pre-term infants*. Vaccine 20: 2928-2932.
- [13] Flatz-Jequer A., Posfay-Barbe K., Pfister R.E., Siegrist C.A. (2008) *Recurrence of cardiorespiratory events following repeat DTaP-based combined immunization in very low birth weight premature infants*. J. Pediatr. 153: 429-431.
- [14] Pfister R.E., Aeschbach V., Niksic-Stuber V. i wsp. (2004) *Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events*. J. Pediatr. 145: 58-66.
- [15] Esposito S., Serra D., Gualtieri L. i wsp. (2009) *Vaccines and preterm neonates: why, when, and with what*. Early Hum. Dev. 85S: 43-45.
- [16] Konradsen H.B., Sørensen U.B., Henrichsen J. (1993) *A modified enzyme-linked immunosorbent assay for measuring type-specific anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies*. J. Immunol. Methods. 164: 13-20.
- [17] Tichmann-Schumann I., Soemantri P., Behr U. i wsp. (2005) *Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate*. Vaccine, Pediatr. Infect. Dis. J. 24: 70-77.
- [18] Schmitt H.J., Faber J., Lorenz I. i wsp. (2008) *The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination DTaP-IPV-Hib vaccine*. Vaccine 8: 3653-3662.
- [19] Reinert P., Guy M., Girier B. i wsp. (2003) *The safety and immunogenicity of an heptavalent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (Prevenar) administered in association with a whole-cell pertussis-based pediatric combination vaccine (DTP-IPV/PRP-T) to French infants with a two-, three-, and four-month schedule*. Arch. Pediatr. 10: 1048-1055.
- [20] Käyhty H., Ahman H., Eriksson K. i wsp. (2005) *Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age*. Pediatr. Infect. Dis. J. 24: 108-114.
- [21] Scheifele D.W., Halperin S.A., Smith B. i wsp. (2006) *Assessment of the compatibility of co-administered 7-valent pneumococcal conjugate, DTaP/IPV/PRP-T Hib and hepatitis B vaccines in infants 2-7 months of age*. Vaccine 15: 2057-2064.
- [22] Choo S., Seymour L., Morris R. i wsp. (2000) *Immunogenicity and reactogenicity of a pneumococcal conjugate vaccine administered combined with a haemophilus influenzae type B conjugate vaccine in United Kingdom infants*. Pediatr. Infect. Dis. J. 19: 854-862.
- [23] Esposito S., Pugni L., Bosis S. i wsp. (2005) *Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants*. Vaccine 23: 1703-1708.
- [24] Ruggenberg J.U., Collins C., Clarke P. i wsp. (2007) *Immunogenicity and induction of immunological memory of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in preterm UK infants*. Vaccine 25: 264-271.
- [25] Moss S.J., Fenton A.C., Toomey J.A. i wsp. (2010) *Responses to a conjugate pneumococcal vaccine in preterm infants immunized at 2, 3, and 4 months of age*. Clin. Vaccine. Immunol. 17: 1810-1816.
- [26] Okoko B.J., Wesumperuma L.H., Hart A.C. (2001) *Materno-fetal transfer of H. influenzae and pneumococcal antibodies is influenced by prematurity and low birth weight: implications for conjugate vaccine trials*. Vaccine 12: 647-650.
- [27] Knuf M., Habermehl P., Cimino C. i wsp. (2006) *Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants*. Vaccine 24: 4727-4736.
- [28] Shao P.L., Lu C.Y., Chang L.Y. i wsp. (2004) *Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Taiwanese infants*. J. Formos. Med. Assoc. 103: 613-617.
- [29] Kim N.H., Lee J., Lee S.J. i wsp. (2007) *Immunogenicity and safety of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (diphtheria CRM(197) protein conjugate; Prevenar) in Korean infants: differences that are found in Asian children*. Vaccine 7: 7858-7865.
- [30] Black S., Shinefield H., Fireman B. i wsp. (2000) *Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group*. Pediatr. Infect. Dis. J. 19: 187-195.
- [31] Goldblatt D., Southern J., Ashton L. i wsp. (2006) *Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers*. Pediatr. Infect. Dis. J. 25: 312-329.
- [32] D'Angio C.T., Heyne R.J., O'Shea T.M. i wsp. (2010) *Neonatal Research Network. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine immunogenicity in very-low-birth-weight, premature infants*. Pediatr. Infect. Dis. J. 29: 600-606.
- [33] Goldblatt D., Southern J., Ashton L. i wsp. (2010) *Immunogenicity of a reduced schedule of pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and correlates of protection for serotype 6B in the United Kingdom*. Pediatr. Infect. Dis. J. 29: 401-405.
- [34] Olivier C., Belohradsky B.H., Stojanov S. i wsp. (2008) *Immunogenicity, reactogenicity, and safety of a seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a fully liquid DTPa-IPV-HBV-Hib combination vaccine in healthy infants*. Vaccine 26: 3142-3152.
- [35] Li R.C., Li F.X., Li Y.P. i wsp. (2008) *Safety and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar): primary dosing series in healthy Chinese infants*. Vaccine 24: 2260-2269.
- [36] Skoczynska A., Sadowy E., Bojarska K. i wsp. (2011) *The current status of invasive pneumococcal disease in Poland*. Vaccine 29: 2199-205.
- [37] Jefferson T., Ferroni E., Curtale F. i wsp. (2006) *Streptococcus pneumoniae in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old*. Lancet Infect. Dis. 6: 405-410.
- [38] Laskowska B. (1996) *Ocena wykonawstwa szczepień ochronnych u dzieci z niską i bardzo niską masą ciała*. Przegląd Epidemiologiczny 50: 431-433.
- [39] Wesumperuma H.L., Perera A.J., Pharoah P.O., Hart C.A. (1999) *The influence of prematurity and low birthweight on transplacental antibody transfer in Sri Lanka*. Ann. Trop. Med. Parasitol. 93: 169-177.



Ewa Szynczewska

Klinika Propedeutyki Pediatrii
i Chorób Metabolicznych Kości
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź
e-mail: eSzynczewska@gmail.com

Responses to a heptavalent conjugate vaccine against *Streptococcus pneumoniae* and a correlation between gestational age and birth weight and the concentration of postvaccinal antibodies observed in premature infants

Streptococcus pneumoniae is the most common bacterial pathogens. There is the possibility of using vaccination in the prevention of these infections. However, preterm infants may respond worse to vaccine antigens. At the same time, they are a group of the highest risk of severe pneumococcal infections. The intended of the study was the assessment of post-vaccination response in the group of prematurely born infants after heptavalent conjugated pneumococcal vaccine (PCV7). 4 doses of PCV7 was given to 40 infants at 2, 4, 6 and 16 months of age. Children were born before the age of 34 weeks of gestation. The concentration of antibodies against *Streptococcus pneumoniae* serotypes contained in PCV7 was determined by ELISA, four times for each patient. The concentration of antibodies in the examined children before the vaccine was low. After three doses of primary vaccination antibody concentrations were increased for all serotypes in the majority of the children, but prior to administration of booster dose, there was a significant fall. Last vaccination resulted in the re-growth in all children, and the results were higher than after primary vaccination. In almost all children after four doses of vaccine the antibody concentrations $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ were found. There was no correlation between gestational age (with the exception of one serotype) and birth weight and immunogenicity of PCV7 after vaccination, but before the vaccination children with lower birth weight had lower levels of antibodies compared with those with higher body weight. The studies indicate the high immunogenicity of PCV7 in children born before the end of the 34th week of pregnancy regardless of gestational age and birth weight. It was shown that in order to response to the vaccine was optimal, a booster dose must be given.

Key words: prematurity, low body weight, *Streptococcus pneumoniae*, PCV7, immunogenicity