

# Szczepienia przeciw błonicy

## Vaccinations against diphtheria



**prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>emerytowany profesor Université du Québec à Montréal, Québec (Kanada)

10.57591/Lek.202504.06

E-ISSN 2353-8597; ISSN 1231-028X; nr art. Lek.202504.06 © P

### Abstract

Diphtheria has been virtually eliminated in Europe thanks to vaccinations, but it still poses a threat in endemic regions of Asia, Africa, and South America. Cases of imported diphtheria are reported every year. The European Union offers several multivalent vaccines for children, adolescents, and booster doses for adults, especially the elderly. The real risk is posed by the so-called anti-vaccination movements, reaching 0.5% of unvaccinated children in some regions of the country and threatening achieving herd immunity.

**Keywords:** diphtheria, polyvalent vaccines, immunisation, pediatric infectious diseases.

### Streszczenie

Błonica została praktycznie wyeliminowana z Europy dzięki szczepieniom, niemniej nadal stanowi zagrożenie w endemicznych rejonach Azji, Afryki, Ameryki Południowej. Przypadki importowanej błonicy są zgłaszane co roku. Unia Europejska oferuje kilka szczepionek multiwalentnych dla dzieci, młodzieży i dawek przypominających dla dorosłych, zwłaszcza starszych. Prawdziwe ryzyko stwarzają tzw. ruchy antyszczepionkowe, które w niektórych regionach kraju obejmują 0,5% niezaszczepionych dzieci i zagrażają osiągnięciu odporności populacyjnej (*herd immunity*).

**Słowa kluczowe:** błonica, szczepionki poliwalentne, immunizacja, infekcyjne choroby pediatryczne.

## Wprowadzenie

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) od 2016 r. nastąpił wzrost liczby zachorowań na błonicę (*Corynebacterium diphtheriae*), osiągając liczbę 15 928 przypadków na całym świecie w porównaniu z poprzednimi dwoma latami (około 12 tys. przypadków). Od czasu wprowadzenia programu szczepień w XX w., w latach 70., liczba przypadków błonicy, jednej z głównych przyczyn zgonów dzieci w okresie przed szczepieniami, szybko spadała. Aktualnie dostępnych jest kilka szczepionek przeciw błonicy. Potwierdzono większą skuteczność szczepionek wieloskładnikowych/poliwalentnych w odniesieniu do szczepionek jednoskładnikowych (choć szczepionki te zawierają niższą dawkę antygenu), mimo ograniczonej liczby dobrej jakości randomizowanych badań (RCT: *randomized clinical trials*) [1]. Uzyska-

no również potwierdzenie zasadności stosowania szczepionek poliwalentnych w sesjach przypominających w okresie dojrzewania i dorosłości [1].

Jednak na świecie nadal odnotowuje się tysiące przypadków błonicy każdego roku, chociaż istnieją programy szczepień przeciwko tej chorobie. W ciągu ostatnich lat w kilku krajach wystąpiły ogniska błonicy, w tym w Bangladeszu, na Haiti, w Wenezueli i Jemenie. Również w Indonezji w 2017 r. zgłoszono wzrost zapadalności na błonicę [2]. Znany jest fakt, że wzorce epidemiologii błonicy zmieniały się z czasem w zależności od wyszczepienia i warunków społeczno-ekonomicznych danego kraju. Zakłócenia w podstawowej opiece zdrowotnej, zatłoczone populacje miejskie i migracje były i są głównymi czynnikami przyczyniającymi się do ognisk zakażeń na błonicę. Również niski poziom szczepień w społeczności jest

istotnym czynnikiem ryzyka zwiększonej zapadalności na błonicę. Potencjalne ogniska choroby mogą wystąpić, gdy w społeczności jest duża populacja nieodpornych dorosłych i słabe wyszczerzenie dzieci, jak miało to miejsce w Federacji Rosyjskiej i byłych republikach radzieckich w latach 90. ub. wieku. Takie zjawiska grożą niezyskaniem odporności populacyjnej (*herd immunity*) [3]. Pomiar nierówności społecznych, uwzględniające bogactwo populacji, nie doszacowują różnic między najbardziej i najmniej uprzywilejowanymi pod względem pełnego zaszczepienia w stosunku do wieku, wykształcenia matki, geografii i płci (nawet o 46,4 punktu procentowego) na świecie [4].

## Charakterystyka patogenu

*C. diphtheriae* jest to bakteria Gram-dodatnia, tlenowa, pleomorficzna pałeczka, która może wytwarzać toksynę poprzez lizogenizację z *corynebacteriophage* przenoszącym gen *tox*, co może zwiększyć ciężkość zakażenia. Toksyna błonicza jest jednołańcuchowym polipeptydem o masie cząsteczkowej ok. 58,36 kDa i 353 aminokwasach. Toksyna błonicza jest enzymem składającym się z dwóch podjednostek, mianowicie podjednostki A (21 kDa, kodowanej przez gen *tox A*) i podjednostki B (39 kDa, kodowanej przez gen *tox B*) połączonych wiązaniem disiarczkowym. *Tox A* składa się z domeny katalitycznej (domeny C), która ma funkcję enzymatyczną, jest letalna i działa hamująco na syntezę białek. Toksyna A składa się z domeny translokacyjnej (domeny T), która działa w internalizacji toksyn z błony endocytozy do cytoplazmy i domen wiążących receptory.

Charakterystyką stanu zapalnego wywołanego przez toksynę jest tworzenie szarych pseudobłon w górnych drogach oddechowych (migdałki, krtań lub gardło), co może powodować trudności w oddychaniu i obrzęk węzłów chłonnych wokół szyi. Rozprzestrzenianie się ogólnoustrojowe może zwiększyć ciężkość zakażenia, z objawami takimi jak zapalenie mięśnia sercowego, uszkodzenie nerwów, nerek i wątroby, obfite krwawienie prowadzące do śmierci. Ok. 40% przypadków

błonicy na świecie występuje u dzieci poniżej 5 lat. Współczynnik śmiertelności przypadków błonicy (CFR: *case fatality rate*) wynosi ok. 5–10%; jest wyższy u dzieci niezaszczepionych. W Europie zakażenia błonicą są bardzo rzadkie ze względu na wysoki poziom wyszczepialności ( $\geq 95\%$  w większości krajów UE). Zdarzają się przypadki przywiezione z regionów endemicznych: Niemcy – 21, Wielka Brytania – 15, Francja – 14, Holandia – 8, Polska – 3, w tym jeden przypadek śmiertelny, dziecko niezaszczepione (dane za lata 2022–2023). W niektórych regionach Polski odmowa szczepień dzieci sięga 0,5% (NIPH-NIH, dane za lata 2022–2024).

## Szczepionki poliwalentne zawierające szczepionkę przeciw błonicy

Światowy poziom szczepień sięga 81%, najniższy w Somalii – 45%, Sudanie Południowym – 50%, Syrii – 55% (dane z 2022 r., szacunki WHO-UNICEF). Szczepionki przeciw błonicy są zazwyczaj łączone z innymi antygenami, takimi jak tężec, krztusiec, polio i/lub Hib (*Haemophilus influenzae*), nie jako samodzielne szczepionki przeciw błonicy (tab. 1). Szczepionka przeciw błonicy jest zazwyczaj podawana w ramach rutynowych harmonogramów szczepień, a dawki przypominające są zalecane dla dorosłych, w tym dla osób starszych, szczególnie dla podróżujących w regiony Azji i Afryki. Według zaleceń Unii Europejskiej (ECDC: Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób) oraz krajowych agencji zdrowia (np. niemiecka STIKO) dla osób dorosłych rekomendowane jest dożywnotnie utrzymanie odporności na błonicę za pomocą dawek przypominających. Podróżujący do regionów endemicznych (np. części Azji, Afryki) powinni zadbać o aktualne szczepienia.

Osoby starsze ( $\geq 65$  lat) powinny otrzymywać dawki przypominające co 10 lat, zazwyczaj szczepionkami Td (tężec-błonica) lub Tdap (tężec-błonica-krztusiec). Szczepionki Boostrix (GSK) i Repevax (Sanofi) są powszechnie stosowane u osób dorosłych i w starszym wieku (tab. 1). Osoby starsze niezaszczepione powinny otrzymać podstawową serię (3 dawki) szczepionki Td. Toksoid

błoniczy jest zawarty w zmniejszonych dawkach w formulacjach dla dorosłych (oznaczonych małą literą „d” w Td/Tdap w porównaniu z „D” w pediatrycznej DTaP). W szczepionkach poliwalentnych Hib jest łączony z innymi antygenami (takimi jak błonica, tężec, krztusiec, polio i zapalenie wątroby typu B), aby zapewnić szerszą ochronę przy mniejszej liczbie zastrzyków. Powtarzanie szczepień Hib zasadniczo nie jest zalecane (długotrwała pamięć immunologiczna), z wyjątkiem stanu po usunięciu śledziony oraz niektórych schorzeń wysokiego ryzyka.

Szczepionek przeciwbłoniczych nie należy mylić z czterowalentną szczepionką skoniugowaną przeciwko meningokokom (*diphtheria toxoid conjugate*) [5]. Te szczepionki (Menveo/GSK, Nimenrix/Pfizer, MenQuadfi/Sanofi) nie chronią przed błonicą – wykorzystują jedynie białka pochodzące z błonicy (CRM<sub>197</sub> lub toksoid) jako nośniki immunologiczne. Chodzi o sprzężoną szczepionkę przeciwko meningokokom, w której jako nośnik białkowy wykorzystano toksoid błoniczy w celu ochrony przed czterema serotypami *Neisseria meningitidis*. Inaczej mówiąc, nie istnieje żadna samodzielna szczepionka przeciwko „meningokokom i błonicy” – składnik błoniczy jest wyłącznie narzędziem służącym do sprzęgania białek.

## Niespecyficzne efekty szczepionki przeciw błonicy

Szczepionka DTP ratuje życie, zapobiegając śmiertelnym chorobom (błonica, tężec, krztusiec). Ogólna hipoteza badawcza dotycząca tzw. niespecyficznych efektów szczepionek (NSE: *non specific effects*) zakłada, że żywe, atenuowane szczepionki mogą obniżyć późniejsze ryzyko zachorowania lub śmierci. Przykładem takiej szczepionki jest szczepionka MMR (szczepy atenuowane: wirus odry/szczep Edmonston-Enders, wirus świnki/szczep Jeryl Lynn, wirus różyczki/szczep RA 27/3). Wyniki badań z 16-letniego okresu szczepień (1999–2016) ponad miliona duńskich dzieci wskazują na korzystny wpływ żywej szczepionki atenuowanej MMR, zmniejszający ryzyko śmiertelności dzieci szczepionych poniżej 5. r.ż. [6]. Te same ba-

dania nie potwierdziły hipotezy szkodliwości pojednostkowej szczepionki przeciw błonicy DTP [6]. Jak wynika z niedawnej analizy rzeczywistych danych dotyczących bezpieczeństwa szczepionki DTaP-IPV/Hib w Korei Południowej, podawanej zgodnie z krajowymi wytycznymi dotyczącymi rutynowych szczepień pediatrycznych, większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny, ustępowała bez interwencji lekarskiej [7]. Oprócz dowodów klinicznych zebranych w Korei Południowej podobne wyniki bezpieczeństwa uzyskano, gdy szczepionkę DTaP-IPV/Hib podawano dzieciom w Chinach, Singapurze i Rosji lub podawano ją jednocześnie ze szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B niemowlętom z Tajwanu i Hiszpanii [7].

W niedawnej pracy uzyskano korzystny efekt dla szczepionki Tdap-IPV (tężec-błonica-krztusiec i inaktywowana szczepionka przeciwko polio) – tab. 1 [8]. Jest to szczepionka przypominająca, stosowana głównie u nastolatków i dorosłych w celu utrzymania odporności po szczepieniu w dzieciństwie (np. DTP). Składnik błoniczy Tdap-IPV zawiera zmniejszoną ilość toksoidu błoniczego (oznaczonego jako „d” zamiast „D”) w porównaniu do preparatów pediatrycznych. Skuteczność dawki przypominającej oceniono na ok. 95% ochrony, jeśli ukończono podstawową serię szczepień (DTP w dzieciństwie). Zaleca się dawkę przypominającą co 10 lat, ponieważ > 90% przeciwciał przeciw błonicy utrzymuje się 10 lat (WHO, ECDC). Niższa skuteczność u niezaszczepionych dorosłych wymaga podanie serii podstawowej (3 dawki Tdap-IPV). Szczepienie BCG 3 miesiące przed, ale nie równocześnie z Tdap-IPV poprawiało swoje dla krztuśca odpowiedzi limfocytów Th1 i humoralnych, a także zwiększało całkowitą odpowiedź limfocytów B pamięci immunologicznej. Te odpowiedzi były skorelowane ze zwiększoną produkcją IL-6 i IL-1β na początku szczepienia Tdap-IPV. Zatem wcześniejsze szczepienie BCG wzmacniało odpowiedzi immunologiczne na szczepionkę Tdap-IPV przeciwko tężcowi-błonicy-krztuścowi i inaktywowaną szczepionkę przeciwko polio.

**Tabela 1.** Szczepionki poliwalentne zawierające szczepionkę przeciw błonicy, dostępne w Unii Europejskiej

Nazwa szczepionki	Producent*	Zawartość	Zalecany wiek szczepienia
<b>Szczepionki pediatryczne</b> (szczepienie podstawowe i dawki przypominające dla dzieci)			
Infanrix Hexa	GSK	błonica, tężec, krztusiec (aP), polio, Hib, HepB	6 tyg. – 24 miesiące
Hexyon / Hexacima	Sanofi	błonica, tężec, krztusiec (aP), polio, Hib, HepB	6 tyg. – 24 miesiące
Infanrix-IPV+Hib	GSK	błonica, tężec, krztusiec (aP), polio, Hib	2 miesiące – 6 lat
Tetravac	Sanofi	błonica, tężec, krztusiec (aP), polio	2 miesiące – 6 lat
Boostrix Polio	GSK	błonica, tężec, krztusiec (aP), polio	≥ 4 lata (dawka przypominająca co 10 lat)
<b>Szczepionki dla młodzieży i dorosłych</b> (w tym dawki przypominające dla osób starszych)			
Boostrix	GSK	błonica (zmniejszona dawka), tężec, krztusiec (aP)	≥ 4 lata (dawka przypominająca co 10 lat)
Adacel	Sanofi	błonica (zmniejszona dawka), tężec, krztusiec (aP)	≥ 4 lata (dawka przypominająca co 10 lat)
Repevax	Sanofi	błonica (zmniejszona dawka), tężec, krztusiec (aP), polio	≥ 3 lata (dawka przypominająca co 10 lat)
Td-pur	GSK, Sanofi	błonica (zmniejszona dawka), tężec	≥ 7 lat (dawka przypominająca co 10 lat)
<b>Szczepionki przypominające Tdap-IPV, dostępne w UE i USA</b>			
Boostrix-IPV (UE)	GSK	Tdap + IPV	≥ 4 lata
Repevax (UE)	Sanofi Pasteur	Tdap + IPV	≥ 3 lata
Adacel-Polio (Kanada/UE)	Sanofi	Tdap + IPV	≥ 4 lata
Kinrix (USA)	GSK	Tdap + IPV	(pediatryczne) 4–6 lat

Objaśnienia: \* Producent – GSK: GlaxoSmithKline plc, Brentford, Middlesex Wielka Brytania; Sanofi: Sanofi (Paryż), Sanofi Pasteur (Lyon), Francja.

Hib: *Haemophilus influenzae*. Krztusiec (aP): skrót „(aP)” obok Pertussis w nazwach szczepionek oznacza „bezkomórkowy krztusiec” (*acellular Pertussis*), zawiera oczyszczone części bakterii *Bordetella pertussis* (np. białka takie jak toksyna krztusca, hemaglutynina nitkowata). Daje mniej skutków ubocznych (mniejsza gorączka, obrzęk lub drażliwość) w porównaniu do szczepionek pełnokomórkowych, niemniej może wymagać dawek przypominających (odporność słabnie z czasem). Pertussis (aP) jest stosowany w większości nowoczesnych szczepionek (np. Boostrix, Infanrix, Adacel). Szczepionka Pertussis (wP; *whole-cell Pertussis*) zawiera inaktywowane całe bakterie, zapewnia silniejszą i trwalszą odporność, ale jest bardziej reaktywna (większe prawdopodobieństwo gorączki, bólu), nadal stosuje się ją w niektórych krajach (np. Pentavac w częściach Europy, DTWP w krajach rozwijających się).

## Podsumowanie

w Unii Europejskiej uzyskany został stan bliiski eliminacji błonicy, ale konieczna jest czujność w zakresie przypadków importowanych. Regiony Azji, Afryki, Ameryki Południowej uważa się za endemiczne regiony błonicy. Odporność populacyjna/stadna, czyli stan, w którym wystarczający procent populacji jest zaszczepiony, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się choroby, w wielu krajach nie jest osiągnięta. W celu przeciwdziałania przenoszeniu się chorób zakaźnych odporność populacyjna musi zostać osiągnięta nie tylko na poziomie krajowym, ale także we wszystkich warstwach społecznych, gdyż to pozwala zapobiec tworzeniu się subpopulacji o szczególnie niskim poziomie wyszczenia. Niski poziom przyjmowania szczepionek jest często związany z utrzymującymi się nierównościami społecznymi, co może doprowadzić do epidemii.

Ogólnie w europejskich badaniach społeczno-ekonomicznych wzorców przyjmowania szczepionek przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR) i/lub błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTP) w badaniach populacyjnych dzieci w wieku 0–5 lat wykazano zadowalający poziom wyszczenia. W Polsce uzyskuje się doskonały zasięg wyszczenia (98% dla czterech dawek szczepionki DTP), niemniej realne ryzyko stanowią ruchy antyszczepionkowe.

Nadesłano: 14-04-2025

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolsce.pl

### Piśmiennictwo:

1. Squeri R, Genovese C. Immunogenicity and antibody persistence of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccination in adolescents and adults: A systematic review of the literature showed different responses to the available vaccines. *J Prev Med Hyg.* 2021 Jan 14;61(4):E530-E541. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.4.1832.
2. Rosana Y, Lusiana DG, Yasmon A. Genetic characterization of diphtheria tox B to evaluate vaccine efficacy in Indonesia. *Iran J Microbiol.* 2022 Aug;14(4):606-610. doi: 10.18502/ijm.v14i4.10248.
3. Arat A, Burström B, Östberg V, Hjern A. Social inequities in vaccination coverage among infants and pre-school children in Europe and Australia – a systematic review. *BMC Public Health.* 2019 Mar 12;19(1):290. doi: 10.1186/s12889-019-6597-4.
4. Patenaude BN, Sriudomporn S, Odih D, et al. Comparing multivariate with wealth-based inequity in vaccination coverage in 56 countries: Toward a better measure of equity in vaccination coverage. *Vaccines (Basel)* 2023 Feb 24;11(3):536. doi: 10.3390/vaccines11030536.
5. Conti A, Brogna G, Sacchi C, et al. Efficacy and safety of quadrivalent conjugate meningococcal vaccines: A Systematic review and meta-analysis. *Vaccines (Basel).* 2023 Jan 13;11(1):178. doi: 10.3390/vaccines11010178.
6. Jensen A, Andersen PK, Stensballe LG. Early childhood vaccination and subsequent mortality or morbidity: are observational studies hampered

- by residual confounding? A Danish register-based cohort study. *BMJ Open.* 2019 Sep 18;9(9):e029794. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029794.
7. Elenge DM, Heo JS, Kim SS, et al. A prospective, observational, multi-center, post-marketing safety surveillance study of the GSK combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, and *Haemophilus influenzae* type b invasive infections (DTaP-IPV/Hib) in South Korean infants. *Hum Vaccin Immunother.* 2024 Dec 31;20(1):2406060. doi: 10.1080/21645515.2024.2406060.
  8. Gillard J, Blok BA, Garza DR, et al. BCG-induced trained immunity enhances acellular pertussis vaccination responses in an explorative randomized clinical trial. *NPJ Vaccines.* 2022 Feb 17;7(1):21. doi: 10.1038/s41541-022-00438-4.