

Meldunek 7/A/97

o zachorowaniach na choroby zakaźne, zatruciach i zakażeniach szpitalnych zgłoszonych w okresie od 1.07 do 15.07.1997 r.

(UWAGA: W ZWIĄZKU Z KLĘSKĄ POWODZI Z DWU WOJEWÓDZTW DANE NIEPEŁNE)

Jednostka chorobowa (symbole wg "Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych" ICD-10)	Meldunek 7/A		Dane skumulowane	
	1.07.97. do 15.07.97.	1.07.96. do 15.07.96.	1.01.97. do 15.07.97.	1.01.96. do 15.07.96.
Choroba wywołana przez ludzki wirus upośl.odp.: ogółem (B20-B24)	3	4	57	63
Dur brzuszny (A01.0)	1	2	3	4
Dury rzekome A.B.C. (A01.1-A01.3)	2	-	4	-
Salmonelozy: ogółem (A02)	1749	1681	11058	13242
Czerwonki: ogółem (A03; A06.0)	5	50	106	232
Biegunki u dzieci do lat 2 (A04; A08; A09)	637	602	10993	9171
Tężec: ogółem (A33-A35)	2	3	19	15
Błonica (A36)	-	-	-	9
Krzusiec (A37)	67	11	430	121
Szkarlatyna /płonica/ (A38)	614	884	13245	14490
Zapalenie opon mózgowych: razem	124	721	1330	2284
w tym: meningokokowe (A39.0)	7	7	86	88
inne bakteryjne: ogółem (G00) ^a	44	70	629	754
wirusowe, określone i nie określone (A87; B00.3; B02.1)	65	624	498	1335
inne i nie określone (G03)	8	20	117	107
Zapalenie mózgu: razem	22	34	224	211
w tym: meningokokowe i inne bakteryjne (A39.8; G04.2)	6	.	38	.
wirusowe, przenoszone przez kleszcze (A84) ^b	4	17	19	29
inne wirusowe: ogółem (A83;A85;A86;B00.4;B02.0;B25.8) ^c	9	6	94	79
poszczepienne (G04.0)	-	-	-	-
inne i nie określone (G04.8-G04.9) ^d	3	11	73	103
Riketsjozy: ogółem (A75-A79)	-	-	-	1
Ostre nagminne porażenie dziecięce (A80)	-	-	-	-
Ospa wietrzna (B01)	6608	5525	116032	79187
Odra (B05)	5	33	234	437
Różyczka: ogółem (B06; P35.0)	7732	5666	126611	62353
Wirusowe zap. wątroby: typu B (B16; B18.0-B18.1)	211	277	2758	3637
"nie B": ogółem (B15;B17;B18.2-B18.9;B19)	141	304	3722	6934
Świnka /nagminne zapalenie przyusznicy/ (B26)	4349	2314	40362	24421
Włośnica (B75)	3	4	15	27
Świerzb (B86)	357	516	9211	9396
Grypa: ogółem (J10; J11)	48	90	1574572	2701941
Bakteryjne zatrucia pokarmowe: razem	1856	1798	12714	14373
w tym: salmonelozy (A02.0)	1745	1679	11037	13214
gronkowcowe (A05.0)	1	-	12	7
jadem kielbasianym /botulizm/ (A05.1)	8	3	47	36
wywołane przez Cl.perfringens (A05.2)	-	-	-	-
inne określone i nie określone: ogółem (A05.3-A05.9)	102	116	1618	1116
Zatrucia naturalnie toksycznym pokarmem: ogółem (T62)	10	.	19	.
w tym: grzybami (T62.0)	9	4	15	22
Inne zatrucia: ogółem (T36-T60; T63-T65)	297	.	4836	.
w tym: pestycydami (T60)	14	10	81	90
lekami i preparatami farmakologicznymi (T36-T50)	156	.	2528	.
Zakażenia szpitalne - objawowe i bezobjawowe: ogółem	100	86	1480	1375
w tym: na oddziałach noworodkowych i dziecięcych	25	49	515	363
następstwa zabiegów medycznych	33	35	387	435
wywołane pałeczkami Salmonella	24	3	148	208

Zmiany w rejestracji - w 1996 r. rejestrowano: a) łącznie z zapaleniem mózgu oraz opon i mózgu; b) łącznie z przenoszonym przez komary i inne stawonogi; c) bez przenoszonego przez stawonogi inne niż kleszcze oraz bez opryszczkowego, półpaścowego i cytomegalicznego; d) łącznie z opryszczkowym i podostrym stwardniającym zapaleniem mózgu.

Zachorowania zgłoszone w okresie 1-15.07.1997 r. wg województw

Województwo (St.- stołeczne M.- miejskie)	Choroba wyw.przez ludzki wirus upośl. odp.: ogółem (B20-B24)	Dur brzuszny (A01.0)	Dury rzekome A.B.C. (A01.1-3)	Salmonelozy: ogółem (A02)	Czerwonki: ogółem (A03;A06.0)	Biegunki u dzieci do lat 2 (A04; A08; A09)	Tężec: ogółem (A33-A35)	Krzusiec (A37)	Szkarlatyna (A38)	Zapalenie opon mózgowych		Zapalenie mózgu	
										Ogółem (A39.0; A87; B00.3; B02.1; G00; G03)	w tym: meningokoko- we (A39.0)	Ogółem (A39.8;A83-86; B00.4; B02.0; B25.8; G04.0; G04.2; G04.8-9)	w tym: wirusowe, prz. przez kleszcze (A84)
POLSKA	3	1	2	1749	5	637	2	67	614	124	7	22	4
1. St.warszawskie	-	-	-	56	1	59	-	20	60	7	1	1	-
2. Białkopodlaskie	-	-	-	15	-	6	-	-	8	-	-	-	-
3. Białostockie	-	-	-	31	-	10	-	7	7	-	-	1	-
4. Bielskie	1	1	-	23	-	27	-	-	13	1	-	1	-
5. Bydgoskie	-	-	-	36	-	17	-	-	48	3	2	3	-
6. Chełmskie	-	-	-	11	-	8	-	-	4	1	-	1	-
7. Ciechanowskie	-	-	-	9	-	11	-	-	9	-	-	-	-
8. Częstochowskie	-	-	-	45	-	9	-	4	15	2	-	1	-
9. Elbląskie	-	-	-	13	-	4	-	-	11	-	-	-	-
10. Gdańskie	1	-	-	66	-	35	-	-	20	5	-	-	-
11. Gorzowskie ¹	-	-	-	44	-	3	-	-	2	1	-	-	-
12. Jeleniogórskie	-	-	-	67	-	5	-	-	11	-	-	-	-
13. Kaliskie	-	-	-	9	-	8	-	-	18	1	-	1	-
14. Katowickie	-	-	-	75	-	29	1	3	61	10	-	2	-
15. Kieleckie	-	-	-	44	-	23	-	-	5	6	-	-	-
16. Konińskie	-	-	-	27	1	11	-	-	3	-	-	-	-
17. Koszalińskie	-	-	-	27	-	14	-	-	12	1	-	-	-
18. M.krakowskie	-	-	-	20	-	7	1	3	25	4	-	-	-
19. Krośnieńskie	-	-	-	27	-	19	-	-	1	4	-	1	-
20. Legnickie	1	-	-	19	-	4	-	-	4	1	-	-	-
21. Leszczyńskie	-	-	-	9	-	8	-	-	10	1	-	-	-
22. Lubelskie	-	-	-	78	-	18	-	3	14	4	-	-	-
23. Łomżyńskie	-	-	-	128	-	4	-	-	1	1	-	-	-
24. M.łódzkie	-	-	-	23	-	12	-	6	23	7	1	-	-
25. Nowosądeckie	-	-	-	8	-	9	-	-	19	3	-	-	-
26. Olsztyńskie	-	-	-	33	-	28	-	2	6	-	-	1	1
27. Opolskie	-	-	-	45	-	7	-	-	10	1	1	-	-
28. Ostrołęckie	-	-	-	8	-	6	-	-	6	1	-	1	-
29. Piłskie	-	-	-	10	-	3	-	-	3	-	-	1	-
30. Piotrkowskie	-	-	-	43	-	2	-	1	12	2	-	-	-
31. Płockie	-	-	-	21	-	8	-	1	3	2	-	-	-
32. Poznańskie	-	-	-	59	-	42	-	2	34	3	1	-	-
33. Przemyskie	-	-	-	12	1	11	-	-	5	2	-	-	-
34. Radomskie	-	-	-	23	-	7	-	1	8	2	-	-	-
35. Rzeszowskie	-	-	-	18	-	8	-	1	7	1	-	-	-
36. Siedleckie	-	-	-	41	-	14	-	9	4	1	-	-	-
37. Sieradzkie	-	-	-	10	-	5	-	-	1	3	-	-	-
38. Skierniewickie	-	-	-	5	-	6	-	-	4	-	-	-	-
39. Słupskie	-	-	-	86	-	12	-	-	-	3	1	-	-
40. Suwalskie	-	-	-	39	-	9	-	-	10	3	-	3	2
41. Szczecińskie	-	-	-	17	2	14	-	-	14	6	-	1	-
42. Tarnobrzeskie	-	-	-	48	-	35	-	-	9	-	-	2	1
43. Tarnowskie	-	-	-	24	-	6	-	-	6	24	-	-	-
44. Toruńskie	-	-	2	33	-	18	-	-	9	-	-	-	-
45. Wałbrzyskie	-	-	-	71	-	10	-	-	6	2	-	1	-
46. Włocławskie	-	-	-	43	-	8	-	1	10	4	-	-	-
47. Wrocławskie ²	-	-	-	21	-	4	-	2	23	1	-	-	-
48. Zamojskie	-	-	-	102	-	6	-	1	1	-	-	-	-
49. Zielonogórskie	-	-	-	27	-	8	-	-	19	-	-	-	-

Zachorowania zgłoszone w okresie 1-15.07.1997 r. wg województw (cd.)

Województwo (St.- stołeczne M.- miejskie)	Ospa wietrzna (B01)	Odra (B05)	Różyczka: ogółem (B06; P35.0)	Wirusowe zapalenie wątroby		Świnka (B26)	Włośnica (B75)	Świerzb (B86)	Grypa: ogółem (J10; J11)	Bakteryjne zatrucia pokarmowe: ogółem (A02.0; A05)	Zatrucia grzybami (T62.0)	Inne zatrucia: ogółem (T36-T60; T63-T65)	Zakażenia szpitalne - objawowe i bezobjawowe: ogółem
				typu B (B16;B18.0-.1)	"nie B": ogółem (B15; B17;B18.2-B18.9;B19)								
POLSKA	6608	5	7732	211	141	4349	3	357	48	1856	9	297	100
1. St.warszawskie	376	-	382	12	3	306	-	2	-	55	-	2	-
2. Białkopodlaskie	54	-	6	-	2	8	-	7	-	15	-	3	-
3. Białostockie	144	-	253	5	-	212	2	22	-	31	-	13	2
4. Bielskie	124	-	232	5	2	113	-	11	-	24	-	1	16
5. Bydgoskie	203	-	218	5	6	178	-	5	8	38	-	26	1
6. Chełmskie	6	-	66	-	-	2	-	-	-	11	-	-	-
7. Ciechanowskie	43	-	83	3	1	4	-	5	-	11	-	1	1
8. Częstochowskie	96	2	243	2	-	140	-	3	-	45	-	6	-
9. Elbląskie	89	-	73	5	-	90	-	20	-	16	-	6	-
10. Gdańskie	194	-	369	7	5	174	-	20	-	72	-	4	3
11. Gorzowskie ¹	147	-	132	2	2	7	-	7	-	46	-	12	-
12. Jeleniogórskie	111	1	63	6	1	67	-	2	-	67	-	1	-
13. Kaliskie	150	-	266	1	-	58	-	10	-	9	-	5	-
14. Katowickie	967	1	869	33	15	850	-	37	-	87	-	1	38
15. Kieleckie	265	-	769	6	5	117	-	2	-	53	1	15	15
16. Konińskie	44	-	74	4	-	60	-	1	-	29	-	1	-
17. Koszalińskie	143	-	157	2	5	42	-	9	-	31	3	2	3
18. M.krakowskie	197	1	301	14	3	209	-	4	-	37	-	6	-
19. Krośnińskie	31	-	61	3	2	14	-	-	-	29	2	8	-
20. Legnickie	80	-	120	2	1	28	-	4	-	20	-	-	-
21. Leszczyńskie	64	-	138	4	-	34	-	2	-	9	-	-	-
22. Lubelskie	137	-	80	2	5	65	-	8	-	90	-	12	-
23. Łomżyńskie	30	-	87	2	1	5	-	8	-	130	-	11	-
24. M.łódzkie	329	-	134	6	1	18	-	28	39	23	-	73	2
25. Nowosądeckie	85	-	165	4	9	127	-	1	-	8	-	1	-
26. Olsztyńskie	156	-	80	3	-	16	-	5	-	34	-	1	-
27. Opolskie	242	-	335	7	-	70	-	2	1	46	1	1	-
28. Ostrołęckie	42	-	59	-	3	19	-	6	-	8	-	5	-
29. Piłskie	78	-	51	1	-	38	-	5	-	10	-	-	-
30. Piotrkowskie	123	-	78	-	2	30	-	11	-	43	-	3	-
31. Płockie	79	-	44	2	-	71	-	-	-	19	-	-	-
32. Poznańskie	360	-	201	6	1	284	1	12	-	65	-	2	1
33. Przemyskie	34	-	25	5	-	102	-	5	-	12	-	13	-
34. Radomskie	214	-	128	3	1	112	-	3	-	23	-	1	-
35. Rzeszowskie	57	-	64	2	1	16	-	6	-	18	-	7	-
36. Siedleckie	87	-	74	5	4	26	-	8	-	45	-	5	-
37. Sieradzkie	53	-	15	-	-	16	-	-	-	10	-	-	-
38. Skierniewickie	111	-	117	1	1	24	-	3	-	5	-	1	-
39. Słupskie	132	-	214	3	19	44	-	5	-	87	-	1	1
40. Suwalskie	83	-	123	2	3	4	-	1	-	42	-	4	12
41. Szczecińskie	112	-	49	9	2	35	-	13	-	31	-	5	-
42. Tarnobrzeskie	118	-	89	8	4	44	-	4	-	48	2	11	3
43. Tarnowskie	66	-	94	1	2	122	-	1	-	24	-	-	-
44. Toruńskie	69	-	115	8	14	98	-	17	-	35	-	-	-
45. Wałbrzyskie	71	-	117	3	6	67	-	3	-	71	-	7	-
46. Włocławskie	19	-	28	3	-	106	-	10	-	43	-	4	-
47. Wrocławskie ²	103	-	178	-	8	54	-	1	-	21	-	-	-
48. Zamojskie	29	-	45	3	1	10	-	13	-	103	-	7	1
49. Zielonogórskie	61	-	68	1	-	13	-	5	-	27	-	9	1

¹ Dane niepełne, oparte na informacjach z 8 TSSE (nie uwzględniono zachorowań z terenu podległego TSSE Stubice).

² Dane niepełne, oparte na informacjach z 6 TSSE (nie uwzględniono zachorowań z terenu podległego TSSE Strzelin, Środa Śląska, W-w Fabryczna, W-w Psie Pole, W-w St. Miasto, W-w Śródmieście).

**Komunikat
Głównego Inspektora Sanitarnego
z dnia 17 lipca 1997 r.**

Przypomina się, że:

W przypadku zagrożenia epidemicznego, decyzję o zakresie prowadzonych na swoim terenie szczepień, kierując się ryzykiem zakażenia poszczególnych grup osób podejmuje Państwowy Wojewódzki Inspektor Sanitarny.

Ogólnie rzecz biorąc szczepieniami przeciw durowi brzuszemu powinno się objąć:

- z grupy powodzian jedynie tych którzy są pozbawieni dostępu do wody pitnej i brakuje im wody do utrzymania higieny osobistej,
- osoby zatrudnione w pracach zmierzających do zmniejszenia i likwidacji skutków powodzi,
- pracowników służb komunalnych (wodociągów, kanalizacji, zakładów oczyszczania miasta itp.),
- pracowników laboratoriów bakteriologicznych,
- wojsko,
- straż pożarną.

Nie należy szczepić osób opuszczających tereny powodziowe, np. dzieci z kolonii czy czasowiczów.

Uwaga:

Okres nabycia odporności trwa minimum 2 tygodnie po szczepieniu i ogranicza wartość szczepienia jako jedynego środka profilaktycznego. Ponadto należy pamiętać, że skuteczność szczepienia określana jest na jedynie około 80%. Osoby dotychczas nie szczepione powinny mieć podane 3 dawki: od pierwszej do drugiej dawki zachowuje się odstęp 4 tygodni a następnie po roku trzecia dawka.

Należy również podkreślić, że każde szczepienie nie się ze sobą ryzyko powikłań.

Nie należy szczepić małych dzieci i starszych osób. W Polsce określono ich wiek na poniżej 5 lat i powyżej 60 lat.

Stałe przeciwwskazania do szczepień przeciw durowym stanowi większość chorób zwłaszcza w okresie zaostrzenia jak np.: choroby układu krążenia, choroby krwi i układu krwionośnego, choroby płuc, nerek, wątroby, zmiany neurologiczne, a szczególnie alergiczne, nowotwory, cukrzyca.

Kwalifikować do szczepień może tylko lekarz po przeprowadzonym badaniu.

*Główny Inspektor Sanitarny, Zastępca Ministra Zdrowia
i Opieki Społecznej ds. sanitarno-epidemiologicznych
(-) Wiesław Jaszczynski*

Zakład Epidemiologii PZH

podaje różne warianty szczepień przeciw durowi brzuszemu, tężcowi i wirusowemu zapaleniu wątroby typu A,

zależnie od poprzedniego uodpornienia

bez HAVRIX		
I szczepienie	odstęp	II szczepienie
TyTe	4 tyg.	Ty
Ty	4 tyg.	Ty

z HAVRIX		
I szczepienie	odstęp	II szczepienie
TyTe i HA	4 tyg.	Ty i HA
Ty i HA	4 tyg.	Ty i HA
HA	2 tyg.	HA

Szczepionka	Przeciw	Sposób podawania
TyTe	durowi i tężcowi (skojarzona)	dzieci i dorośli 0,5 ml głęboko podskórnie w ramię
Ty	durowi (monowalentna)	
HA	wzw typu A (monowalentna)	dzieci w wieku 0-14 lat (1-15 r.ż.) 0,5 ml dorośli w wieku 15 lat i powyżej 1,0 ml domięśniowo (mięsień naramienny)

Mleko i produkty mleczne nośnikiem zatruc i zakażeń pokarmowych w ogniskach zarejestrowanych w Wielkiej Brytanii

Ognisko zakażenia *Campylobacter*

W Zjednoczonym Królestwie w latach 1987-81 zarejestrowano 13 ognisk zakażeń *Campylobacter* po spożyciu surowego mleka. M.R.Evans i współautorzy opisali w 1996 roku ognisko, które wystąpiło w Walii. Z 38 walijskich dzieci przedszkolnych przebywających na farmie krów mlecznych, dwadzieścioro (53%) miało objawy żołądkowo-jelitowe. Zachorowało też trzech (23%) z trzynastu dorosłych opiekunów. Od piętnastu pierwotnie zakażonych osób oraz od trzech z dziewięciu przypadków wtórnych zachorowań z kontaktu domowego izolowano *Campylobacter jejuni*. Przekazywanie zakażenia przez bezpośredni kontakt zdarza się rzadko, nawet w ogniskach. Powyższe przypadki mogą jednak świadczyć o tym, że ten sposób szerzenia może występować częściej niż podejrzewano. *Campylobacter jejuni* izolowany od chorych wykazywał różnice w cechach odporności i biotypowania w porównaniu z próbami pobranymi od mlecznych krów i z kału ptactwa przebywającego na farmie.

Zakażenie *Salmonella anatum* u niemowląt

Dwanaścioro dzieci (8 w Anglii i Walii oraz 4 w Szko-

cji) w wieku od 1 do 11 miesięcy, zachorowało w listopadzie 1996 roku po spożyciu odżywki ze sproszkowanego mleka ("Milumil"). Odżywkę wyprodukowano we Francji, ale około 10% serii rozproszono w Zjednoczonym Królestwie. Dwa przypadki hospitalizowano. Żadne z dzieci nie zmarło. Zachorowania spowodowane przez *S.anatum* u niemowląt rejestrowano również we Francji (5 przypadków) i w Belgii (1 przypadek). Strukturę antygenową *S.anatum* (grupa E) w omawianych przypadkach określono jako O3, 10:e,h:1,6.

Ognisko zakażenia *Salmonella gold-coast*

W Anglii, Walii i Szkocji w listopadzie i grudniu 1996 roku oraz w styczniu 1997 roku rejestrowano zachorowania związane ze spożyciem sera typu "cheddar", pochodzącego z farmy w Somerset w Anglii. Czynnikiem etiologicznym tych zachorowań była *S.gold-coast*.

na podstawie FAO/WHO Newsletter (1997,51/52)
opracowała Anna Przybylska

Monitorowanie oporności mikroflory szpitalnej na antybiotyki oraz wnioski i rekomendacje na przykładzie metycyloopornych szczepów *S.aureus* (MRSA) w Australii

W "Communicable Diseases Intelligence" (1996,23,492-494) opublikowano doniesienie pt. "Emerging sodium fusidate resistance in Western Australia methicillin resistant *Staphylococcus aureus*". Autorami doniesienia są S.Thorvaldsen z the Australian National University oraz T.Riley z Western Australian Centre for Pathology and Medical Research w Nadlands.

Systematycznie prowadzony monitoring mikroflory szpitalnej ujawnia rozszerzanie oporności szpitalnych szczepów MRSA na kolejne antybiotyki. Już wcześniej stwierdzono w australijskich szpitalach rozwój oporności MRSA na mupirocynę, którą w początkowym okresie z powodzeniem stosowano w postaci 2% maści w przypadkach nosicielstwa gronkowców u personelu szpitalnego i pacjentów. Następnie lek ten był stosowany powszechnie do leczenia zakażeń skóry, co doprowadziło do powstania selekcji oraz rozpowszechnienia mupirocynoopornych szczepów we wszystkich szpitalach na terenie zachodniej Australii. Zjawisko osiągnęło szczytowe rozmiary w 1993 roku, kiedy 18% szczepów wykazywało duży stopień metycylooporności. W następstwie tego miejscowe władze służby zdrowia zaleciły, aby nie stosować mupirocyny bez wcześniejszego ustalenia wrażliwości drobnoustrojów, nie przedłużać leczenia przez okres ponad 10 dni i przestrzegać przynajmniej miesięcznej przerwy przed ponownym zastosowaniem leku u tego samego pacjenta. Po wdrożeniu tych zaleceń w 1994 r. oporność drobnoustrojów na mupirocynę spadła do 6,9%, w 1995 roku do 4,8%. Wstępne dane z 1996 roku wskazują, że tylko 3% izolowanych szczepów było mupirocynoopornych. Pozostaje otwarty problem czy trend spadkowy oporności był efektem zmiany reguł stosowania tego antybiotyku, czy też innych nieustalonych okoliczności.

W ostatnim okresie obserwuje się narastanie częstości występowania szczepów *S.aureus* opornych na sole kwasu fusydowego, tj. cefalosporyny wytwarzane przez drożdże *Cephalosporium acremonium*. Ten antybiotyk o dużej aktywności przeciwbakteryjnej przeciw drobnoustrojom Gram

dotatnim był szeroko stosowany do leczenia zmian skórnych i oparzeń zakażonych gronkowcami. W warunkach laboratoryjnych stwierdzono narastanie oporności szczepów *S.aureus* przy hodowli w podwyższonych stężeniach antybiotyku. Stwierdzono także występowanie oporności tych szczepów w warunkach klinicznych w następstwie przeżywania dużej liczby drobnoustrojów o dużej mutacyjności po ekspozycji na hamujące wzrost bakterii poziomy antybiotyku w płynach ustrojowych. W związku z tym dla uniknięcia rezystencji flory bakteryjnej zalecano kojarzenie tej cefalosporyny z innym antybiotykiem, jak np. z ryfampicyną podawaną doustnie lub dożylnie.

Przez długi czas oporność na sole kwasu fusydowego występowała u około 1-2% izolowanych szczepów. W 1993 roku występowanie opornych szczepów wzrosło do 3%, w 1994 roku do 5%, a w 1995 roku 9% izolowanych szczepów było opornych. Dyskutowane są aspekty tego problemu w oparciu o przesłanki genetyczne oraz informacje o dynamice dystrybucji fusydu sodu. Podjęto badania zmierzające do ustalenia czy oporność na fusydek sodu wynikała z pojedynczego klonu, który później rozprzestrzenił się, czy też powstała niezależnie w różnych środowiskach szpitalnych.

Wojciech Żabicki

Kierunki prac badawczo-rozwojowych nad szczepionką przeciw szigelozie

W końcu 1996 roku w centrali WHO w Genewie odbyło się posiedzenie zorganizowane przez the Steering Committee on Diarrhoeal Disease Vaccines, na którym przedstawiono ocenę badań nad szczepionkami przeciw szigelozie.

Szigelozą powoduje w świecie około 600 tys. zgonów rocznie. W niektórych rejonach świata obserwuje się narastanie liczby zakażeń, a ponadto pojawiają się szczepy odporne na wiele antybiotyków. W krajach trzeciego świata większość przypadków szigelozy występuje wśród dzieci w wieku 1-4 lata, ale w czasie epidemii wywołanych przez szczepy *S.dysenteriae* typu 1 zachorowania występują we wszystkich grupach wieku. Z różnych materiałów klinicznych wynika, że pałeczki *Shigella* występują w 5-15% przypadków endemicznej czerwonki. Dominują szczepy *S.flexneri 2a*, a *S.dysenteriae 1* jest od lat sześćdziesiątych ważnym czynnikiem w epidemiach czerwonki występujących w Ameryce Łacińskiej oraz w Afryce i Azji. W czasie epidemii obserwuje się ciężkie zachorowania, wysoką śmiertelność, szerzenie zakażeń od człowieka do człowieka oraz wielolekową oporność szczepów. W latach dziewięćdziesiątych pałeczki *S.dysenteriae* mają tendencję do częstego występowania w środowiskach ludzkich znajdujących się w złych warunkach bytowania, np. w obozach dla uchodźców, gdzie epidemie czerwonki mogą stanowić poważny problem. W Afryce ogniska szigelozy występują w 15 krajach, w których zapadalność może dotyczyć 30% ludzi, w tym 50% dzieci do 5 roku życia. Szigelozą stanowi również problem zdrowotny w krajach rozwiniętych w niektórych środowiskach, jak żłobki, więzienia, grupy robotników cudzoziemskich oraz podróżni wyjeżdżający do krajów rozwijających się.

W minionych latach pałeczki *Shigella* sukcesywnie nabywały cech lekooporności na kolejne antybiotyki, zaczynając od sulfamidów w latach czterdziestych. W latach pięćdziesiątych pojawiła się oporność na tetracyklinę i chloram-

fenikol, w latach siedemdziesiątych na ampicylinę i w końcu lat osiemdziesiątych na trimetoprym-sulfametoksazol.

Potencjalne szczepionki przeciw szigelozie powinny przede wszystkim zabezpieczać przed występowaniem klinicznie wyrażonych zachorowań, a w miarę możliwości przed kolonizacją. Jak się wydaje, zmniejszenie kolonizacji jelitowej pałeczek *Shigella* mogą zapewnić szczepionki stosowane parenteralnie oraz szczepy atenuowane żywe i inaktywowane do stosowania doustnego.

Na podstawie przesłanek epidemiologicznych za najważniejsze szczepy pałeczek *Shigella* uznano *S.flexneri 2a*, *S.dysenteriae 1* oraz *S.sonnei*, które w pierwszej kolejności winny być brane pod uwagę przy pracach nad szczepionkami.

Równocześnie jednak należy brać pod uwagę możliwość występowania nowych serotypów, jak np. *S.flexneri 1*, 3 i 6, które pojawiły się w różnych krajach.

Żywe szczepionki atenuowane

W USA (Baltimore) uzyskano dwa prototypowe szczepy szczepionkowe *S.flexneri 2a* i *S.dysenteriae 1*, które okazały się bezpieczne i wysoce immunogenne w stymulowaniu sekrecyjnych przeciwciał sIgA. Szczepionki te wykazały również działanie ochronne przy zakażeniu świńek morskich (test Sereny). Ostatnio podjęte zostały wstępne badania kliniczne I fazy z jednym z wymienionych szczepów.

We Francji uzyskano inny atenuowany mutant szczepionkowy *S.flexneri 2a*, który przy testowaniu na makakach zapewniał ochronę u 75% szczepionych zwierząt. W USA przeprowadzono na ochotnikach badania nad bezpieczeństwem i immunogennością szczepu metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo. Stosowane dawki szczepionki okazały się bezpieczne i immunogenne, a u szczepionych uzyskano wysoki poziom krążących komórek sekrecyjnych, tak jak w klinicznej szigelozie. Te zachęcające wyniki były powodem podjęcia w lipcu 1996 roku rozszerzonych badań klinicznych I fazy.

Natomiast w Szwecji uzyskano mutant szczepu *S.flexneri Y*, dobrze tolerowany i wysoce skuteczny u małp. Szczep wywołuje swoiście gatunkową odpowiedź serologiczną nie tylko dla serotypu Y, ale również dla serotypów 1b i 2a, jako odporność krzyżową. Badania nad bezpieczeństwem i immunogennością, przeprowadzone w Szwecji na ochotnikach wykazały, że szczep jest bezpieczny i wywołuje znaczącą odpowiedź serologiczną. Podobne wyniki uzyskano testując szczep na ochotnikach na terenie endemicznym w Wietnamie. Szczepionki oparte o serotyp Y zapewniają powstawanie odporności krzyżowej, ale powstanie takiej odporności u ludzi wymaga zbadania.

W Meksyku wykorzystano możliwość ekspresji LPS na żywym atenuowanym wektorze. Przy zastosowaniu inżynierii genetycznej wprowadzono do wektora zestaw genów kodujących biosyntezę O antygeny *S.dysenteriae 1*. Uzyskana szczepionka posiadała dostatecznie dużo antygeny do wytwarzania dobrego poziomu przeciwciał na modelach zwierzęcych i zapewniała w 47% pełne zabezpieczenie, a w 53% częściową ochronę przez opóźnienie choroby lub złagodzenie objawów.

Podobne badania podjęto w Szwajcarii, gdzie jako szczep wektorowy wykorzystano szczepionkę przeciw cholercie pierwszej generacji. Szczep zastosowany u ochotników był względnie immunogenny, a podjęcie badań klinicznych zaplanowano na koniec 1997 roku. Tą samą metodą uzyskano również preparat kandydujący do uznania za szcze-

pienkę przeciw *S.dysenteriae 1*.

Szczepionki acelularne

W Izraelu uzyskano koniugowane szczepionki do stosowania parenteralnego oparte o rekombinowane egzoproteiny *S.sonnei* - rEPA oraz *S.flexneri 2a* - rEPA. Badania kliniczne przeprowadzone na 192 ochotnikach metodą losową i podwójnie ślepej próby wykazały, że preparaty są bezpieczne i immunogenne. W cztery lata po podaniu jednej dawki koniugatu *S.sonnei* u 50% szczepionych nadal występowały istotnie wyższe poziomy przeciwciał anty-LPS w porównaniu ze stanem sprzed szczepienia. Skuteczność szczepienia została następnie sprawdzona na żołnierzach narażonych w naturalny sposób na zakażenie w warunkach polowych. W ogniskach zakażeń *S.sonnei* koniugat chronił 74% szczepionych ochotników w okresie od 71 do 155 dni po szczepieniu.

Preparaty kandydujące do uznania ich za szczepionkę uzyskano z proteasomów, czyli multimolekularnych struktur zbudowanych z protein zewnętrznej błony *Neisseriae*. Przewidziane do stosowania drogą jelitową mają stymulować humoralną i miejscową odpowiedź immunologiczną. Badania przeprowadzone dotychczas na małych zwierzętach laboratoryjnych i małpach dały obiecujące wyniki i zaplanowano badania kliniczne pierwszej fazy z zastosowaniem szczepionki proteasomowej *S.flexneri 2a*.

W USA pracuje się nad preparatami do stosowania parenteralnego opartymi o O-polisacharydy i cząsteczki rybosomalne pałeczek *Shigella*. Badania na małych zwierzętach laboratoryjnych wykazały, że uzyskane preparaty dają systemowe reakcje immunologiczne z pojawieniem się przeciwciał IgA w płynach ustrojowych. U świńek morskich jedna podskórna dawka szczepionki chroniła 70-90% zwierząt przed zakażeniem przez homologiczny szczep pałeczek *Shigella*. Liofilizowana postać szczepionki rybosomalnej ma być bardzo stabilna i tania w produkcji.

Uczestnicy posiedzenia wypowiedzieli się, że nie ma żadnych podstaw do zawieszenia dotychczas realizowanych prac nad szczepionkami, a ocena ich efektywności musi być kontynuowana. Uzyskano zgodne stanowisko, że warunkiem podjęcia pierwszej fazy badań klinicznych na ludziach winno być wcześniejsze przeprowadzenie badań na makakach. Biorąc jednak pod uwagę ograniczoną wartość testu przy ocenie bezpieczeństwa żywych atenuowanych szczepów i koszty takich badań postanowiono, że będą mogły być uwzględniane wyniki uzyskane na innych modelach zwierzęcych, jeżeli całokształt danych jest przekonywujący. Należy skoncentrować się na ustaleniu immunologicznych markerów odporności, uwzględniających różne koncepcje tworzenia immunopreparatów, jak np. liczba komórek sekrecyjnych, poziom przeciwciał w surowicy, poziom przeciwciał IgA dla antygeny O w moczu.

Z epidemiologicznego punktu widzenia uznano, że najbardziej potrzebna byłaby triwalentna szczepionka przeciw głównym serotypom, to jest *S.flexneri 2a*, *S.dysenteriae 1* i *S.sonnei*. Priorytetowe znaczenie winna jednak posiadać szczepionka przeciw *S.dysenteriae 1*.

Wojciech Żabicki

"Meldunki" opracowuje zespół: Ewa Cielebąk, Mirosław P. Czarkowski (red. odp.), Barbara Kondej, Ewa Stępień, Jadwiga Żabicka (koment.); tel. (022) 49-77-02 lub c. (022) 49-40-51 do 7 w. 210; tlx 816712; fax (022) 49-74-84.