

Znaczenie szczepień przeciwko pneumokokom w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego pacjentów kardiologicznych

Opinia ekspertów Komisji Profilaktyki Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego wsparta przez Polskie Towarzystwo Wakcynologiczne

Artur Mamcarz¹, Marcin Welnicki¹, Jarosław Drożdż², Marcin Grabowski³, Piotr Jankowski⁴, Ernest Kuchar⁵, Przemysław Leszek⁶, Przemysław Mitkowski⁷, Jacek Wysocki⁸

Recenzenci: Grzegorz Kopec⁹, Adam Antczak¹⁰

¹III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²II Klinika Kardiologii, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontokardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁵Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁶Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa

⁷Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁸Katedra i Zakład Profilaktyki Zdrowotnej Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁹Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

¹⁰Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Jak cytować / How to cite:

Mamcarz A, Welnicki M, Drożdż J et al. The role of pneumococcal vaccination in reducing the cardiovascular risk of cardiac patients: Expert opinion of the Prevention Committee of the Polish Cardiac Society supported by the Polish Vaccinology Society. *Kardiol Pol.* 2023, doi: 10.33963/v.kp.96718

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marcin Welnicki, III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa, tel.: +48 22 473 53 11, e-mail: welnicki.marcin@gmail.com

Copyright © by the Polish Cardiac Society, 2023

STRESZCZENIE

Choroby układu oddechowego stały się w ostatnich latach czwartą najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce. Infekcja dróg oddechowych, zwłaszcza zapalenie płuc, może prowadzić do zaostrzenia przewlekłej choroby układu krążenia. *Streptococcus pneumoniae* jest najczęstszym bakteryjnym patogenem powodującym pozaszpitalne zapalenie płuc. Pneumokoki są również najczęstszym patogenem wywołującym przebieg grypy. Zapalenie płuc, zwłaszcza inwazyjna choroba pneumokokowa, wiąże się z ryzykiem zgonu w przebiegu niewydolności oddechowej lub posocznicy, a także z pogorszeniem rokowania istniejącej choroby układu krążenia. Pomimo to zalecenia dotyczące szczepienia przeciwko pneumokokom nadal nie są dobrze ugruntowane w wytycznych kardiologicznych. Celem niniejszego dokumentu jest podsumowanie aktualnej wiedzy na temat znaczenia profilaktyki inwazyjnej choroby pneumokokowej w kontekście pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: inwazyjna choroba pneumokokowa, pozaszpitalne zapalenie płuc, schorzenia układu sercowo-naczyniowego, szczepienie przeciwko pneumokokom

WSTĘP

Choroby układu oddechowego były w ostatnich latach czwartą co do częstości przyczyną zgonów w Polsce [1]. Schorzenia te, zwłaszcza

zapalenie płuc, mogą prowadzić do zaostrzenia przewlekłej choroby układu sercowo-naczyniowego. W tym mechanizmie zakażenia układu oddechowego mogą pośrednio

współodpowiadać za najczęstszą przyczynę zgonów w Polsce — choroby układu krążenia [1]. W 2019 roku 50% hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego, a więc blisko 60 tys. hospitalizacji, było związanych z pozaszpitalnym zapaleniem płuc (PZP) [2]. Diagnostyka mikrobiologiczna pacjentów z PZP jest w praktyce niemalym wyzwaniem, posiewy płwociny nie są niestety pobierane rutynowo, a wiele wyników posiewów krwi pacjentów hospitalizowanych może być niediagnostyczna ze względu na już wcześniej rozpoczętą empiryczną antybiotykoterapię (ambulatoryjnie lub w domach opieki/zakładach opiekuńczo-leczniczych). Według niektórych opracowań nawet u 40% pacjentów nie udaje się zidentyfikować patogenu wywołującego PZP [3]. Jednocześnie w przypadku potwierdzonej etiologii, niezależnie od miejsca przebywania pacjenta, najczęściej stwierdzanym patogenem jest *Streptococcus pneumoniae* (ryc. 1) [4]. Pneumokoki są również najczęstszym patogenem wikłającym przebieg grypy [5]. Koinfekcja bakteryjna dotyczy 11%–35% pacjentów hospitalizowanych z powodu grypy, zakażenie grypą zwiększa natomiast w specyficzny sposób ryzyko pneumokokowego zapalenia płuc [5–7]. Zaobserwowano, że wirus grypy akceleroje proliferację *S. pneumoniae*, ułatwia kolonizację dróg oddechowych oraz sprzyja aspiracji bakterii [5–7]. Od lat prowadzone są akcje edukacyjne mające na celu przekonywanie co do zasadności corocznego szczepienia przeciwko grypie w celu redukcji ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [8]. Jest to swoisty bonus zdrowotny obok możliwości redukcji ryzyka wystąpienia samej infekcji oraz jej ciężkiego przebiegu. Doświadczenia pandemii COVID-19 boleśnie przypominały, jak istotnym problemem pacjentów z chorobami serca i naczyń mogą być ostre zakażenia układu oddechowego [9–12]. Obecnie nie ma wątpliwości, że ciężki przebieg zakażenia koronawirusem dotyczył między innymi osób z wywiadem obciążonym schorzeniami sercowo-naczyniowymi, a szczepienia przeciwko COVID-19 okazały się najskuteczniejszą bronią

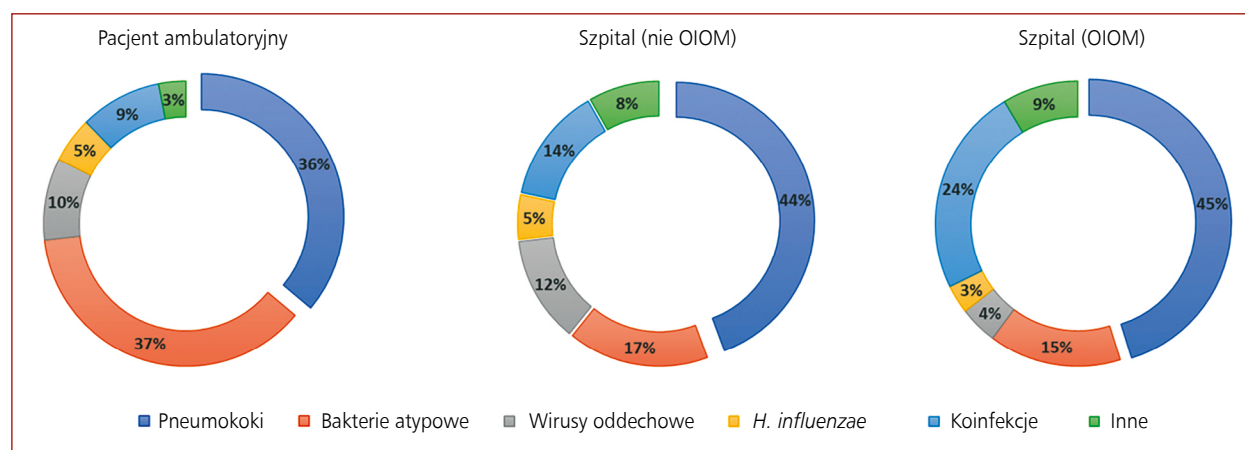
przeciwko pandemii. Warto podkreślić, że również w przypadku zakażenia koronawirusem pneumokoki okazały się najczęstszym patogenem wikłającym przebieg zakażenia [13].

W ostatnich latach wyniki wielu badań wskazują, że również w przypadku pneumokoków powinniśmy kłaść większy nacisk na skuteczną prewencję zakażenia. Celem tego opracowania jest podsumowanie aktualnej wiedzy na temat znaczenia profilaktyki inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) w kontekście pacjentów kardiologicznych.

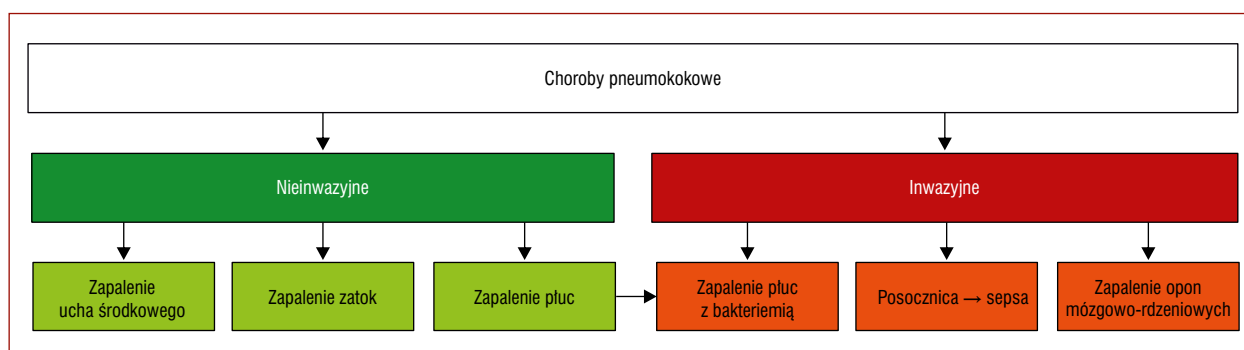
POZASZPITALNE ZAPALENIE PŁUC A INWAZYJNA CHOROBA PNEUMOKOKOWA

Polskie dane dotyczące rozpowszechnienia infekcji pneumokokowych pochodzą głównie z Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN), do którego raportowane są jednak tylko pozaszpitalne inwazyjne postaci choroby (raportowaniu podlegają wszystkie potwierdzone przypadki inwazyjnych zakażeń bakteryjnych, nie tylko zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, oraz niezależnie od oddziału, do którego przyjęty został pacjent). Można więc założyć, że problem występowania pneumokokowych zapaleń płuc (potwierdzonych) oraz PZP z posocznicą jest niedoszacowany [14]. Ocenia się, iż bakteriami towarzyszy około 25% zapaleń płuc, a więc taki odsetek zakażeń spełnia definicję IChP (ryc. 2) [14].

Na przebieg zakażenia wpływa przede wszystkim serotyp bakterii. Występują jednak czynniki ryzyka dotyczące zarówno samego pacjenta, jak i jego otoczenia (ryc. 3) [15, 16]. Wiele spośród tych czynników, jak wiek powyżej 65. roku życia, nikotynizm, współistnienie cukrzycy czy przewlekłej choroby nerek, jest typowych dla pacjentów z przewlekłymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, które same w sobie stanowią jeden z czynników ryzyka ciężkiego przebiegu IChP [17–21]. Nie ulega wątpliwości, że zaawansowany wiek jest jednym z najistotniejszych



Rycina 1. Etiologia pozaszpitalnego zapalenia płuc w zależności od miejsca pobytu pacjenta (na podstawie [4])
Skróty: OIOM, oddział intensywnej opieki medycznej



Rycina 2. Typy zakażeń pneumokokowych z podziałem na nieinwazyjne i inwazyjne. Szacuje się, że 75% pneumokokowych zapaleń płuc ma postać nieinwazyjną, w 25% przypadków towarzyszy im jednak bakteriemia i te zakażenia należy traktować jako inwazyjne [14]

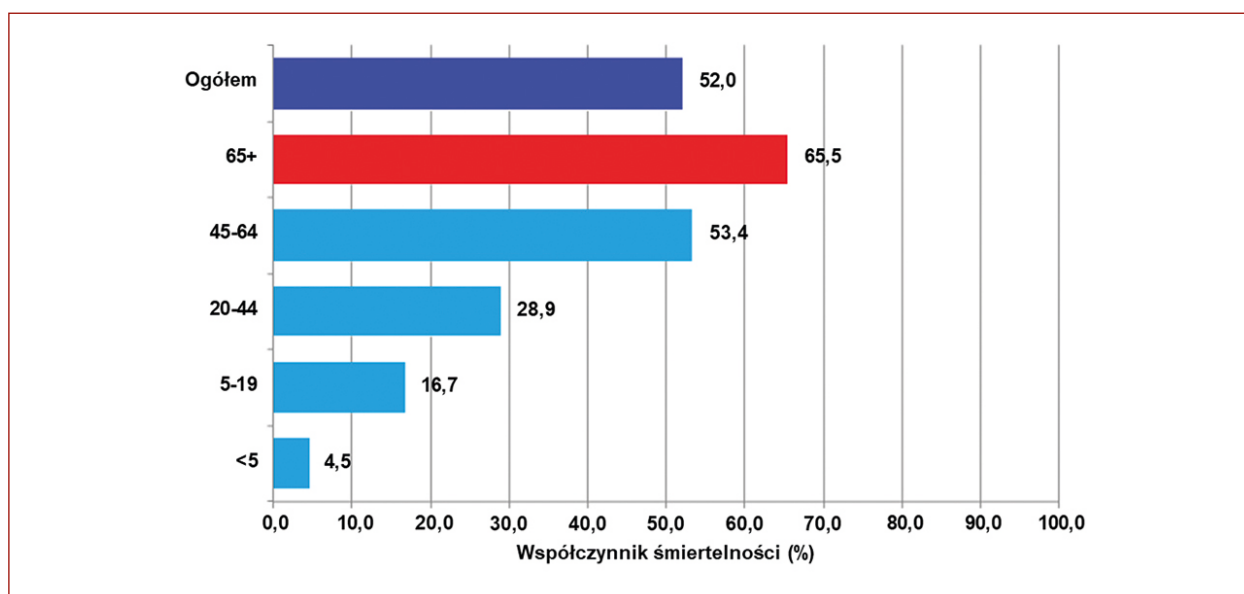
Wiek	<ul style="list-style-type: none"> • ≤2. r.ż. • ≥65. r.ż.
Schorzenia współistniejące	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko: przewlekłe choroby układu krążenia, płuc, wątroby, cukrzyca, asplenia, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego • Bardzo wysokie ryzyko: przewlekłe choroby nerek, zakażenie HIV, immunosupresja, pierwotne niedobory odporności, choroby nowotworowe, choroby z autoimmunizacji, stan po przeszczepieniu narządów
Czynniki środowiskowe	<ul style="list-style-type: none"> • Domy opieki, zakłady opiekuńczo-lecznicze • Wcześniejsze infekcje wirusowe (grypa!)
Zachowania/użytki	<ul style="list-style-type: none"> • Nikotyna, alkohol, opioidy

Rycina 3. Czynniki zwiększające ryzyko ciężkiego przebiegu inwazyjnej choroby pneumokokowej [17–21]

czynników ryzyka. Według danych KOROUN-u współczynnik śmiertelności w przypadku IChP u osób po 65. roku życia wynosił ponad 65% i był najwyższy wśród ocenianych grup wiekowych (ryc. 4) [22].

Współistniejące schorzenia wpływają zarówno na ryzyko zachorowania na PZP, jak i jego przebieg. Ramirez i wsp., analizując w latach 2014–2016 na podstawie blisko 7,5-tysięcznej populacji osób dorosłych zapadalność na PZP w Stanach Zjednoczonych, podkreślają znaczenie współistnienia typowych dla pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego schorzeń współistniejących [23]. W populacji ogólnej zapadalność na PZP wynosiła 634/100 tys., w przypadku pacjentów z cukrzycą 1808/100 tys., z niewydolnością serca (HF, *heart failure*) 3456/100 tys., a z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*) — 5832/100 tys. [23]. Śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosiła 6,5%, wzrastała jednak wraz z czasem, jaki upływał od początku hospitalizacji. Śmiertelność 30-dniowa, 6-miesięczna oraz roczna wynosiły odpowiednio 13%, 23,4% oraz 30,6% [23]. Curcio i wsp. dowodzą z kolei, iż współwystępowanie typowych dla pacjentów kardiologicznych schorzeń, takich jak COPD czy cukrzyca, zwłaszcza w przypadku zaawansowanego wieku

oraz czynnego nikotynizmu, może zwielokrotnić ryzyko PZP, zakażenia pneumokokowego oraz występowania jego inwazyjnej formy [24]. Autorzy komentują spostrzeżenia poczynione we wcześniejszych latach między innymi przez zespół Shea i wsp. Dowodzą oni, że współistnienie takich schorzeń, jak cukrzyca, przewlekła choroba serca czy przewlekła choroba płuc istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia pneumokokowego zapalenia płuc w porównaniu z osobami zdrowymi, a w szczególności osobami po 65. roku życia (odpowiednio 2,8-krotnie, 3,8-krotnie i 7,7-krotnie dla cukrzycy, przewlekłej choroby serca i przewlekłej choroby płuc) [25]. Curcio sugeruje jednak, że znaczenie jednoczesnego występowania tych czynników może być niedoszacowane [24]. Polskie dane epidemiologiczne, chociaż wciąż skąpe, wydają się pośrednio potwierdzać spostrzeżenia Curcio. Według informacji zawartych w raporcie „Pneumokokowe zapalenie płuc u osób dorosłych — sytuacja w Polsce. Epidemiologia, konsekwencje, profilaktyka” w roku 2019 w Polsce odnotowano blisko 605 tys. przypadków PZP, z czego niemal 76,5 tys. pacjentów wymagało hospitalizacji [26]. Zapadalność na PZP wymagające hospitalizacji w przeliczeniu na 100 tys. osób jest jednak wyraźnie zależna od wieku i wynosi 36,2/100 tys. w przypadku



Rycina 4. Współczynnik śmiertelności związanej z inwazyjną chorobą pneumokokową w poszczególnych grupach wiekowych [22]

osób 18–49-letnich, 141,3/100 tys. w przedziale 50–64 lat, 318,7/100 tys. w przypadku osób 65–74-letnich oraz aż 908,1/100 tys. w grupie po 75. roku życia [26]. Z powodu PZP w 2019 roku zmarło 7676 pacjentów, przy czym niemal 20% tych zgonów dotyczyło pacjentów w grupie wiekowej 65–74 lat, a 65,8% pacjentów po 75. roku życia [26]. Rozważając zasadność szczepienia pacjentów kardiologicznych przeciwko pneumokokom, należy więc przede wszystkim zdawać sobie sprawę z następujących faktów:

- Zakażenia pneumokokowe są wiodącą przyczyną zapaleń płuc.
- Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wzrasta wielokrotnie u pacjentów ze współistnieniem typowych internistyczno-kardiologicznych schorzeń przewlekłych.
- Wiek oraz współistnienie schorzeń przewlekłych (w tym HF, cukrzyca, COPD etc.), jak również typowe nałogi (nikotyzm, nadużywanie alkoholu) zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia.
- Około 25% zapaleń płuc przebiega z bakteriami, spełniając definicję IChP.
- Inwazyjna choroba pneumokokowa u pacjenta po 65. roku życia wiąże się z 65-procentowym współczynnikiem śmiertelności wewnątrzszpitalnej.
- W Polsce 20% zgonów z powodu zapalenia płuc dotyczy pacjentów w wieku 65–74 lat, a 65% pacjentów po 75. roku życia.

ZWIĄZEK POMIĘDZY ZAPALENIEM PŁUC A CHOROBA UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Przebyte zapalenie płuc, zwłaszcza inwazyjnej choroby pneumokokowej, wiąże się nie tylko z ryzykiem zgonu w przebiegu niewydolności oddechowej czy sepsy, ale także z pogorszeniem rokowania istniejącej choroby

układu sercowo-naczyniowego. Już w 2015 roku Corrales-Medina i wsp. nad podstawie analiz danych z okresu 1987–1994 w USA dowiedli, że w przypadku pacjentów w wieku co najmniej 65 lat hospitalizowanych z powodu PZP istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego utrzymywało się nawet przez 10 lat [27]. Bergh i wsp. dowodzą z kolei, że ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca jawnej klinicznie jest ponad 6-krotnie wyższe w ciągu roku od hospitalizacji z powodu zakażenia (PZP lub sepsa) niż w grupie kontrolnej (ryzyko względne [HR, *hazard ratio*] 6,33; 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*], 5,65–7,09, skorygowane o klasyczne czynniki ryzyka) [28]. Najwyższe ryzyko utrzymuje się do 3 lat od zakażenia, pozostaje jednak istotnie podwyższone nawet 5 lat po hospitalizacji [28]. Przebyte zakażenia zwiększa również ryzyko wystąpienia objawów HF. Według analiz przeprowadzonych przez kanadyjski zespół Euricha i wsp. w ciągu 90 dni od zakażenia ryzyko wystąpienia HF lub zgonu z powodu HF jest nawet o 50% wyższe niż w grupie kontrolnej (HR 1,53; 95% CI, 1,44–1,63) [29]. Co ciekawe, najwyższe względne ryzyko wystąpienia HF/zgonu z powodu HF zaobserwowano u osób przed 65. rokiem życia (HR 1,98; 95% CI, 1,55–2,53) — efekt ten był niezależny od ciężkości PZP [29]. Wyniki najnowszych badań sugerują istotny związek pomiędzy serotypem bakterii odpowiedzialnych za zakażenie a ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. W 2021 roku zespół Africano opublikował wyniki wielośrodkowego, retrospektywnego badania obserwacyjnego, w którym analizowano związek pomiędzy serotypem bakterii powodującej inwazyjną chorobę pneumokokową a wystąpieniem złożonego punktu końcowego badania zdefiniowanego jako: zawał serca, HF lub arytmia [30]. W analizie uwzględniono 310 mikrobiologicznie potwierdzonych przypadków

IChP: 60% — PZP z bakteriami, 18% — zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych 21% — pierwotna posocznica. Średni wiek badanych wynosił 61 lat. Złożony punkt końcowy wystąpił u 23% wszystkich badanych i 28% pacjentów z PZP. Najczęściej stwierdzano serotyp 19A, bakteriami występowała u 87% pacjentów z dużym zdarzeniem sercowo-naczyniowym, a niezależnymi czynnikami ryzyka było zakażenie serotypem 3 (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 1,48; 95% CI, 1,21–2,27; $P = 0,013$) oraz 9n (OR 1,29; 95% CI, 1,08–2,24; $P = 0,02$) [30].

Można więc przyjąć, że istnieją dowody naukowe potwierdzające związek pomiędzy PZP, w tym PZP o potwierdzonej etiologii pneumokokowej, a ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Niekorzystny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe pacjentów związany jest nie tylko z ostrą fazą infekcji (stymulacja procesów zapalnych, prozakrzepowych, hipoksja), ale również w perspektywie wielu miesięcy/lat po zakażeniu. Pewne serotypy pneumokoków mogą w sposób szczególny zwiększać ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Przedstawione powyżej argumenty uzasadniają zainteresowanie szczepieniami przeciwko pneumokokom jako potencjalną metodą prewencji sercowo-naczyniowej.

ROLA SZCZEPIEŃ PRZECIWKO PNEUMOKOKOM W PREWENCJI CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Zalecenia dotyczące szczepień przeciwko pneumokokom wciąż nie są ugruntowane w wytycznych dotyczących postępowania w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Jednoznaczne stanowisko prezentują tylko autorzy wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia nadciśnienia płucnego [31, 32]. Zarówno w dokumencie z 2015 roku, jak i w najnowszym dokumencie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) /Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) z 2022 roku zaleca się zarówno coroczne szczepienie przeciwko grypie, jak i szczepienie przeciwko pneumokokom (klasa i poziom wiarygodności danych I C) [31, 32]. Autorzy wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia HF z 2021 roku stwierdzają, iż szczepienia te należy rozważyć (IIa B), podczas gdy w wytycznych ESC dotyczących prewencji sercowo-naczyniowej z 2016 roku zalecenia dotyczące szczepień mają jedynie klasę IIb C — można rozważyć, a w najnowszych wytycznych z 2021 roku eksperci w ogóle nie odnoszą się do kwestii szczepienia przeciwko pneumokokom [33–35]. Ta zachowawcza postawa autorów wytycznych względem szczepień o udowodnionej skuteczności może być niewłaściwie interpretowana. Należy więc wyraźnie podkreślić, że „kardiocentryczny” punkt widzenia co do skuteczności szczepienia nie dotyczy kwestii zapobiegania zachorowaniu na PZP/IChP w ogóle, czy też redukcji ryzyka ciężkich i zakończonych zgonem zakażeń, ale potencjalnego dodatkowego wpływu szczepienia na ryzyko sercowo-naczyniowe.

W kontekście potencjalnego korzystnego wpływu szczepienia przeciwko pneumokokom na rokowanie

sercowo-naczyniowe pacjentów warto przede wszystkim zwrócić uwagę na trzy metaanalizy badań obserwacyjnych (kohortowych i kliniczno-kontrolnych): Marry i wsp., Rena i wsp. oraz Vlachopoulou i wsp. [36–38]. W pierwszej z metaanaliz uwzględniono 18 badań, w których punktem końcowym było wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru mózgu [36]. W kontekście redukcji ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego wykazano 9-procentową redukcję ryzyka względnego (OR 0,91; 95% CI, 0,84–0,99; $I^2 = 74,64\%$; $P < 0,0001$). Redukcja ryzyka wystąpienia zawału serca wynosiła 12% (OR 0,88; 95% CI, 0,79–0,98; $I^2 = 75,4\%$; $P < 0,0001$), przy czym należy podkreślić, że istotność różnic w występowaniu punktów końcowych zaobserwowano dzięki korzystnym efektom szczepienia u pacjentów po 65. roku życia [36]. Osobne analizy dla pacjentów poniżej 65. roku życia nie wykazały istotnych statystycznie efektów [36]. Szczepienie przeciwko pneumokokom nie miało również istotnego wpływu na ryzyko udaru mózgu (OR 0,96; 95% CI, 0,83–1,10; $I^2 = 74,3\%$; $P < 0,001$), w przypadku pacjentów po 65. roku życia obserwowano jednak korzystny trend na granicy istotności statystycznej (OR 0,92; 95% CI, 0,81–1,04) [36]. Metaanaliza Marry i wsp. dowodzi więc, że polisacharydowa szczepionka przeciwko pneumokokom (PPV23) może zmniejszać ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca, u pacjentów po 65. roku życia [36].

Dwie pozostałe metaanalizy dotyczyły odpowiednio 9 i 13 badań obserwacyjnych z zastosowaniem szczepionki polisacharydowej [37, 38]. Ren i wsp. również zaobserwowali redukcję ryzyka wystąpienia zawału serca u pacjentów po 65 roku poddanych szczepieniu (OR 0,83; 95% CI, 0,71–0,97; $I^2 = 77\%$), podczas gdy Vlachopoulos i wsp. odnotowali 14-procentową redukcję ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego ryzyko względne (RR [*relative risk*] 0,86; 95% CI, 0,76–0,97; $P = 0,016$) oraz 8-procentową redukcję ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego (RR 0,92; 95% CI, 0,86–0,98; $P = 0,01$) na korzyść osób zaszczepionych [37, 38]. Jak dotąd jedynie Vlachopoulos i wsp. zaobserwowali możliwość redukcji ryzyka wystąpienia udaru mózgu u osób zaszczepionych przeciwko pneumokokom, ale jedynie u pacjentów po 65. roku życia, efekt na granicy istotności statystycznej (RR 0,86; 95% CI, 0,75–0,99; $P = 0,032$) [38].

W każdej z tych metaanaliz powtarza się jednak obserwacja, iż istotne statystycznie korzyści w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego uzyskują tylko pacjenci po 65. roku życia. Należy również przyjąć z technicznego punktu widzenia, że metaanalizy Rena oraz Vlachopoulou zawierają się w metaanalizie Marry i wsp. Osobna analiza poszczególnych badań dotyczących kardioprotekcyjnych efektów szczepionki polisacharydowej pozwala również dostrzec inną, poza wiekiem predysponującym do korzyści, prawidłowość. W badaniach, których metodyka zakładała krótszy czas obserwacji (3–6 miesięcy), korzyści w postaci redukcji ryzyka zawału serca były większe. W badaniu Chang i wsp., dotyczącym pacjentów po 65. roku życia, RR

wynosiło 0,71 (95% CI, 0,54–0,93), w badaniach Zahid i wsp. oraz Euricha i wsp., dotyczących pacjentów we wszystkich grupach wiekowych, odpowiednio 0,44 (95% CI, 0,22–0,88) oraz 0,46 (95% CI, 0,28–0,76) [39–41]. Obserwację tę podsumowuje Vlachopoulos, stwierdzając, że efekt ochronny PPV23 w kontekście kardiologicznym utrzymuje się do roku od szczepienia, jednocześnie trend ku korzyściom sercowo-naczyniowym szczepienia był tym wyraźniejszy, im bardziej obciążony był wywiad zaszczepionego pacjenta [38]. Warto w tym kontekście zwrócić uwagę na wyniki metaanalizy Jaiswala i wsp. obejmującej 15 badań — w tym 3, w których oceniano skuteczność PPV23 u pacjentów dializowanych i z zaawansowaną niewydolnością nerek (tych badań nie uwzględniono w poprzednio cytowanych metaanalizach) [42]. Jaiswala i wsp. dowodzą, iż szczepienie przeciwko pneumokokom zmniejsza śmiertelność całkowitą (HR 0,76; 95% CI, 0,66–0,87; $P < 0,001$) oraz ryzyko wystąpienia zawału serca (RR 0,73; 95% CI, 0,56–0,96; $P = 0,02$) [42]. Warto zaznaczyć, że w tej metaanalizie korzyści kardiologiczne były ewidentne u pacjentów cechujących się najwyższym wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym: pacjentów dializowanych oraz pacjentów z rozpoznaną już wcześniej chorobą wieńcową [42]. Autorzy potwierdzają również obserwacje poprzedników — kardioprotekcyjny efekt szczepienia przeciwko pneumokokom przy użyciu PPV23 zanika z czasem [42]. Być może nowych danych w tym zakresie dostarczy prospektywne, podwójnie zaślepienie badanie AUSPICE, które zakłada 6-letnią obserwację porównawczą pacjentów zaszczepionych PPV23 i otrzymujących placebo w kontekście występowania zakończonych i niezakończonych zgonem zawałów serca i udarów mózgu [43]. Wstępne wyniki z pierwszych lat obserwacji dotyczą obecności i stężenia przeciwciał przeciwko pneumokokom w klasie IgG i IgM oraz przeciwciał przeciwko OxLDL w obu klasach [44]. Jest to jeden z postulowanych potencjalnych

mechanizmów kardioprotekcyjnego działania szczepionek przeciwko pneumokokom [45]. Ren i wsp. wykazują, że podanie PPV wywołuje utrzymujący się wzrost miana przeciwciał przeciwko pneumokokom w klasie IgG, w mniejszym stopniu w klasie IgM i jedynie przejściowy wzrost miana przeciwciał przeciwko OxLDL w klasie IgM przy braku reakcji w klasie IgG [44, 45]. Po 2 latach od podania PPV autorzy badania nie obserwowali istotnych różnic w stężeniu białka C-reaktywnego dużej czułości (hs-CRP, *high-sensitive C-reactive protein*), prędkości fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) czy grubości kompleksu intima-media (IMT) — zmiennych obserwowanych jako surogaty procesu miażdżycowego [44].

Równie interesujące jak wyniki badania AUSPICE, dotyczącego dostępnej na rynku od 1983 roku szczepionki polisacharydowej, mogą jednak okazać się dalsze obserwacje nowych, skoniugowanych szczepionek pneumokokowych.

DOSTĘPNE MOŻLIWOŚCI SZCZEPIENIA PRZECIWKO PNEUMOKOKOM

Obecnie na polskim rynku dostępne są trzy szczepionki skoniugowane (PCV, *pneumococcal conjugated vaccine*) oraz jedna nieskoniugowana szczepionka polisacharydowa (PPV23). Spośród szczepionek skoniugowanych PCV10 jest zarejestrowana tylko dla dzieci (do ukończenia 5 lat), podczas gdy PCV13, PCV20 oraz szczepionka polisacharydowa PPV23 mogą być stosowane w populacji osób dorosłych — w tabeli 1 porównano tylko te szczepionki.

Szczepionką najnowszej generacji jest PCV20, a uwzględnienie w niej 7 dodatkowych względem PCV13 serotypów pneumokoków uzasadnione jest aktualną sytuacją epidemiologiczną na świecie [57]. Dodatkowe serotypy w dużej mierze odpowiadają za występowanie IChP (wszystkie 7), wiążą się z problemem narastającej antybiotykoodporności (11A, 15B, 22F, 33F) czy wyższą umieralnością (niemal

Tabela 1. Porównanie kluczowych cech trzech szczepionek przeciwko pneumokokom zarejestrowanych do stosowania u osób dorosłych w Polsce [46–56]

Typ szczepionki	Skoniugowana (PCV)	Nieskoniugowana (PPSV)
Najnowsza szczepionka	PCV20: 2021 (USA), 2022 (UE)	PPSV23: 1983
Pokrycie serotypowe najnowszej szczepionki	20 serotypów	23 serotypy (brak pokrycia serotypu 6A)
Pamięć immunologiczna [46]	+	–
Odpowiedź śluzówkowa [47]	+	–
Kolejność podania u dorosłych wg PSO 2023 [48]	PCV13 jako pierwsza lub PCV20 jako pierwsza i jedyna	PPSV jako druga, po PCV13
Odpowiedź na kolejną dawkę [49]	Zależna od limfocytów T (hiperresponsywność)	Niezależna od limfocytów T (hiporesponsywność)
Skuteczność w grupach ryzyka	PCV13 skuteczna w grupie wiekowej 65–84 lat [50], u pacjentów z obniżoną odpornością i chorobami przewlekłymi [51]	Może być niższa w wieku <2 lat i ≥75 lat oraz z chorobami przewlekłymi [52, 54]
Czas ochrony	Dla PCV13 brak zmian przez co najmniej 4–5 lat [55, 56]	Nie wiadomo, jak długo utrzymuje się zabezpieczające miano przeciwciał, powtórne szczepienie zalecane u niektórych osób w wieku podeszłym [54]

Podane daty odnoszą się do roku rejestracji danej szczepionki

Odnosiłki podane w tabeli dotyczą pozycji tekstu źródłowego w piśmiennictwie zbiorczym opracowania

Skróty: PCV (*multivalent pneumococcal conjugate vaccine*), wielowalentna szczepionka skoniugowana; PCV20, 20-walentna szczepionka skoniugowana; PCV13, 13-walentna szczepionka skoniugowana; PSO, Program Szczepień Ochronnych; PPSV23 (*23-valent polysaccharide vaccine*), 23-walentna szczepionka polisacharydowa

wszystkie 7) [58–67]. W Polsce, w 2019 roku za IChP (według danych KOROUN) odpowiadały głównie cztery serotypy: 3, 4, 19A i 8 [22]. Warto również podkreślić, że PPV23 jest szczepionką skuteczną w kontekście redukcji ryzyka zachorowania na IChP, a dodatkową korzyścią szczepionek skoniugowanych jest jednak również redukcja ryzyka wystąpienia PZP. Należy także zaznaczyć, iż w związku z już dowiedzioną skutecznością starszych generacji szczepionek w kontekście redukcji ryzyka wystąpienia IChP lub PZP, nie jest możliwe — z powodów etycznych — przeprowadzenie badań, w których bezpośrednio porównywano by PCV20 do innych szczepionek lub do placebo. Podstawą rejestracji najnowszej szczepionki jest potwierdzenie akceptowalnego profilu bezpieczeństwa oraz równoważnej immunogenności w porównaniu z tą obserwowaną w przypadku starszych szczepionek. Dotychczas przeprowadzone badania potwierdzają dobrą tolerancję szczepionek przeciwko pneumokokom — objawy niepożądane są rzadkie, samoograniczające się i najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilone (ból w miejscu wkłucia, uczucie ogólnego rozbicia, gorączka).

Według najnowszych rekomendacji polskich ekspertów, opublikowanych na łamach „Family Medicine & Primary Care Review”, szczepienie przeciwko pneumokokom powinno być zalecane wszystkim osobom dorosłym po 65. roku życia oraz osobom dorosłym w wieku 19–64 lat w przypadku współistnienia dodatkowych czynników ryzyka [68]. Rekomendacje polskich ekspertów są w tym zakresie spójne z rekomendacjami amerykańskimi [69]. Wśród dodatkowych czynników ryzyka wymienia się, poza

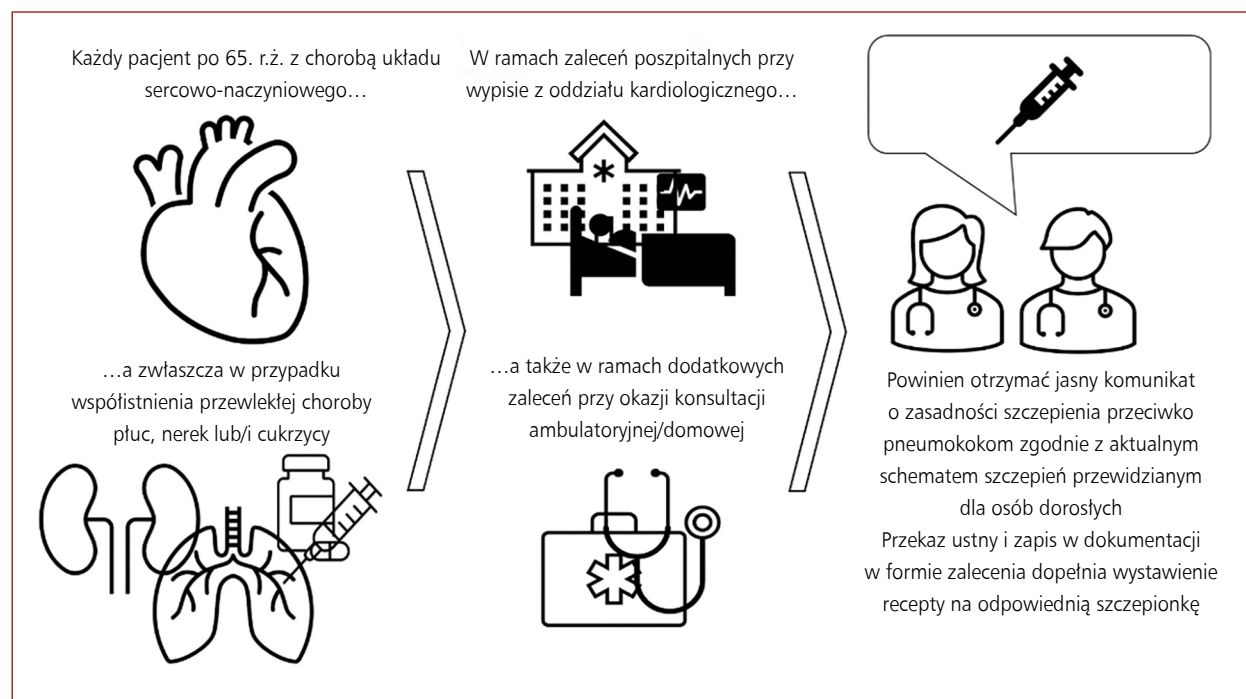
stanami upośledzonej odporności, przewlekłą chorobą serca, niewydolność nerek oraz cukrzycę, a także przewlekłą chorobę płuc [68, 69]. Można więc śmiało założyć, że te kryteria spełnia znakomita większość pacjentów hospitalizowanych w oddziałach kardiologicznych i internistycznych. Według Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z 28 października 2022 roku w sprawie programu szczepień ochronnych na rok 2023 za optymalne dla osób dorosłych uważa się dwa schematy szczepienia przeciwko pneumokokom:

1. Podanie PCV20 bez konieczności podania dawki przypominającej.
2. Podanie PCV13 oraz następnie PPV23 po przynajmniej 8 tygodniach w przypadku osób wieku 18–64 lat (z czynnikami ryzyka) lub po przynajmniej roku u osób po 65. roku życia.

Ponadto amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień (ACIP, *Advisory Committee on Immunization Practices*) zaleca również schemat polegający na podaniu nowej szczepionki PCV15 oraz następnie PPV23 po przynajmniej 8 tygodniach w przypadku osób w wieku 18–64 lat (z czynnikami ryzyka) lub po przynajmniej roku u osób po 65. roku życia [68]. Obecnie PCV15 nie jest jednak dostępna w Polsce.

PODSUMOWANIE

Pacjent kardiologiczny jest w sposób szczególny narażony na wystąpienie zakażenia pneumokokowego, zwłaszcza PZP i jego inwazyjnej postaci (zapalenia płuc z posocznicą). Liczba tego typu przypadków w Polsce wydaje się niedoszacowana, mając na uwadze dane dotyczące



Rycina 5. Podsumowanie proponowanej przez autorów opinii strategii promowania szczepienia przeciwko pneumokokom w populacji pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego

częstości występowania PZP i jego wpływu na rokowanie sercowo-naczyniowe. Problem „niskiej jakości” danych naukowych dotyczących korzyści w zakresie poprawy rokowania sercowo-naczyniowego (wpływ na częstość występowania poważnych niepożądanych incydentów sercowych) szczepień przeciw pneumokokom może wynikać z: niejednorodnej metodyki analizowanych badań, tego, że szczepionki polisacharydowe zabezpieczały przede wszystkim przed IChP, a w mniejszym stopniu przed PZP oraz niższą immunogennością szczepionek starszej generacji w porównaniu ze szczepionkami skoniugowanymi. Jednak sam fakt, iż „przeciętny pacjent z chorobą układu sercowo-naczyniowego” najczęściej spełnia definicję pacjenta, któremu obecnie zaleca się szczepienie przeciwko pneumokokom, przy istnieniu nawet słabej jakości dowodów na możliwość uzyskania dodatkowych korzyści w kontekście redukcji ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u osób zaszczepionych, powinien skłaniać kardiologów do aktywnego zalecania omawianego szczepienia. Warto również podkreślić, że według aktualnych zaleceń w przypadku osoby dorosłej

istnieje możliwość pełnej ochrony poprzez podanie jednej dawki PCV20. Dobrym rozwiązaniem może być nie tylko ustna zachęta do szczepienia czy zalecenie umieszczone na karcie wypisowej, ale też wystawienie recepty na szczepionkę pacjentowi opuszczającemu oddział kardiologiczny/internistyczny (ryc. 5).

Informacje o artykule

Konflikt interesów: Honoraria z tytułu wykładów oraz udziału w komitetach doradczych i/lub badaniach klinicznych: AM, MG — Pfizer, MSD, Sanofi Pasteur; MW — AstraZeneca, Pfizer, Sanofi; JD, PL, PM — Pfizer; PJ — Pfizer, Sanofi Pasteur; EK, JW — Pfizer, MSD, Sanofi Pasteur, GSK, AstraZeneca.

Finansowanie: Brak.

Piśmiennictwo

Piśmiennictwo znajduje się w Kardiologii Polskiej: *Kardiologia Pol* 2023; doi: 10.33963/v.kp.96718, dostęp online: https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/96718