

*Artur Galęzka<sup>1</sup>, Alenka Kraigher<sup>2</sup>, Susan E. Robertson<sup>3</sup>*

## NAGMINNE ZAPALENIE PRZYUSZNIC (ŚWINKA) – NIEDOCENIONA CHOROBA

### II. STOSOWANIE, SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO SZCZEPIONKI PRZECIW ŚWINCIE

1. Państwowy Zakład Higieny w Warszawie
2. Instytut Zdrowia Publicznego w Lubljanie, Słowenia
3. Światowa Organizacja Zdrowia, Genewa

*Omówiono rozwój i formy szczepionki przeciw śwince, a także schematy szczepienne, wykonanie szczepień, ochronną skuteczność i bezpieczeństwo szczepień przeciw śwince. Krótko przedyskutowano odpowiedź odpornościową po szczepieniu, przedstawiono wyniki analiz koszt-korzyść przeprowadzonych w różnych krajach oraz omówiono zasady wdrażania szczepień przeciw śwince.*

Szczepionka przeciw śwince jest używana w większości krajów rozwiniętych i powszechnie uważa się, że jej stosowanie jest usprawiedliwione ze względów medycznych jak i ekonomicznych (25).

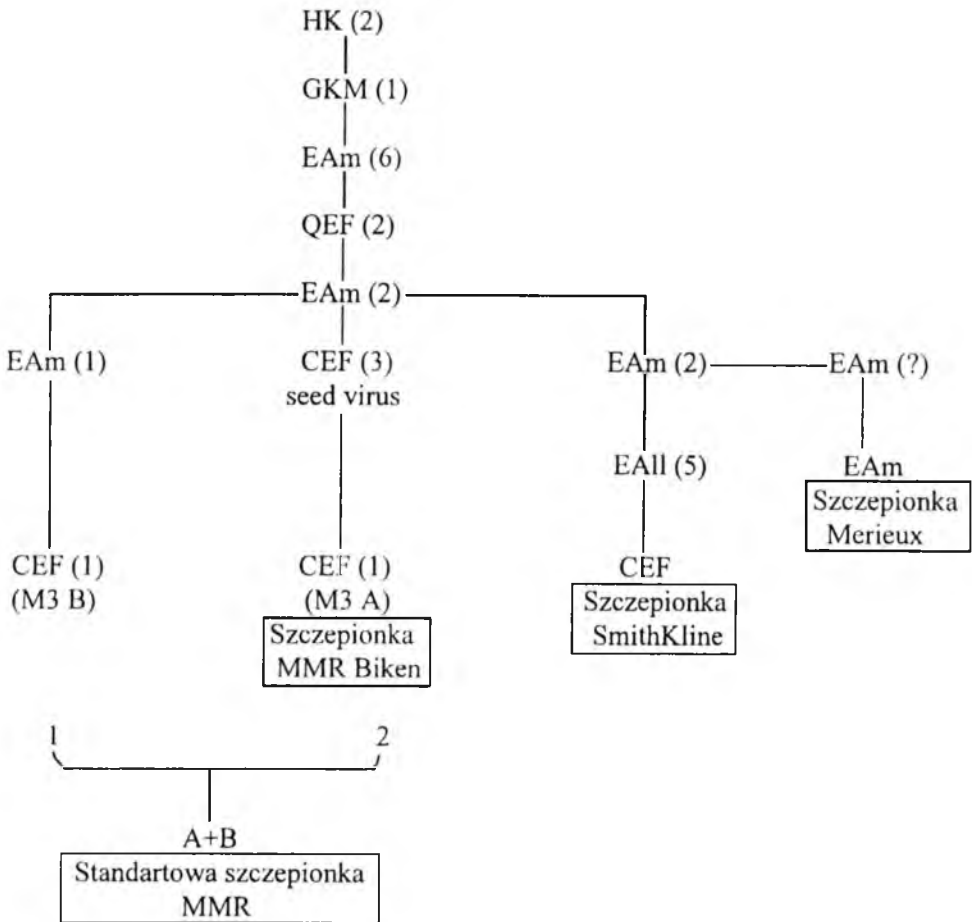
### ROZWÓJ ŻYWEJ ATENUOWANEJ SZCZEPIONKI ŚWINKOWEJ

Żywą, atenuowaną szczepionkę przeciw śwince opracowano w USA, Japonii, ZSRR i Szwajcarii. Wiele szczepów wirusa świnki było używanych na całym świecie do produkcji szczepionki. Najczęściej używanym szczepem jest szczep Jeryl Lynn, którego nazwa wywodzi się od nazwiska dziecka od którego ten szczep wyizolowano.

Szczepionka z tego szczepu została opracowana w 1967 roku w USA (11) i jest produkowana przez firmę Merck Sharp and Dohme. Szczepionka powoduje serokonwersję u conajmniej 97% szczepionych dzieci i u 93% dorosłych, gdy jest stosowana jako monowalentny produkt lub w skojarzeniu ze szczepionką odrową i różyczkową.

Szczep Leningrad-3 został opracowany przez Smrodincewa i Klyaczko w ZSRR w 1950 roku (36), a szczepionki wyprodukowane na jego bazie są używane na terenach dawnego Związku Radzieckiego. Szczep Leningrad-3 był dalej atenuowany w Chorwacji przez adaptacje i pasażę na hodowli fibroblastów kurzych i pochodny szczep nazwany został L-Zagreb (4). Szczepionki z tego szczepu są używane w Chorwacji i w Indiach.

Szczep Urabe był najpierw licencjonowany w Japonii, a następnie w Belgii, Francji i we Włoszech i był używany w Japonii i innych krajach (54). Schemat



Ryc. 1. Schemat przygotowania szczepu Urabe wirusa świnki według Kimury i in. (35)

Liczby w nawiasach oznaczają liczby pasażi. Znak zapytania (?) – brak informacji o liczbie pasażi. HK – pierwotna hodowla na komórkach nerkowych ludzkich embrionów; GKM – pierwotna hodowla na komórkach nerkowych zielonej małpy; EAm – jama kurzej owodni; QEF – fibroblasty zarodków przepiórki; CEF – fibroblasty ludzkich embrionów; EAll – jama kurzej omocni

przygotowania tego szczepu pokazano na Rycinie 1. Immunogenne właściwości tego szczepu wirusowego są podobne do szczepu Jeryl Lynn.

Różne szczepy wirusa świnki były atenuowane na różnych systemach hodowli komórkowych i uważano, że były one wszystkie zdolne do wzbudzania skutecznej odporności przeciw śwince. Jednak ostatnie obserwacje sugerują, że niektóre szczepionki utworzone na bazie szczepu Rubini, opracowanego w 1985 roku w Szwajcarii, mają niższą skuteczność niż szczepionki zawierające szczepy Jeryl Lynn lub Urabe (19, 26, 40). Jedną z możliwych przyczyn niskiej skuteczności ochronnej szczepu Rubini może być wysoki poziom atenuacji tego szczepu, spowodowany dużą liczbą (> 30) pasażi (26).

## STOSOWANIE SZCZEPIONKI PRZECIW ŚWINCE

Żywa, liofilizowana szczepionka przeciw śwince jest dostępna jako produkt monowalentny lub w skojarzeniu z innymi szczepionkami. Najbardziej popularną formą jest szczepionka MMR, zawierająca szczepionkę odrową, świnkową i różyczkową. Dostępna jest również dwuwalentna szczepionka odrowo-świnkowa. Monowalentna szczepionka świnkowa jest używana w Rosji i innych krajach dawnego ZSRR.

Szczepionkę przeciw śwince stosuje się w 82 krajach, z czego w 92% krajów rozwiniętych, 86% krajów będących w stanie transformacji i w 24% krajów rozwijających się (25). Nie ma uniwersalnego kalendarza dla szczepienia przeciw śwince. Wśród 82 krajów które stosują szczepionkę, 50 krajów (61%) ogranicza się do podania tylko jednej dawki szczepionki, podczas gdy 32 kraje stosują dwie dawki szczepionki, zwykle w wieku 12–24 miesięcy i w wieku 6–15 roku życia.

## WYKONANIE SZCZEPIEŃ

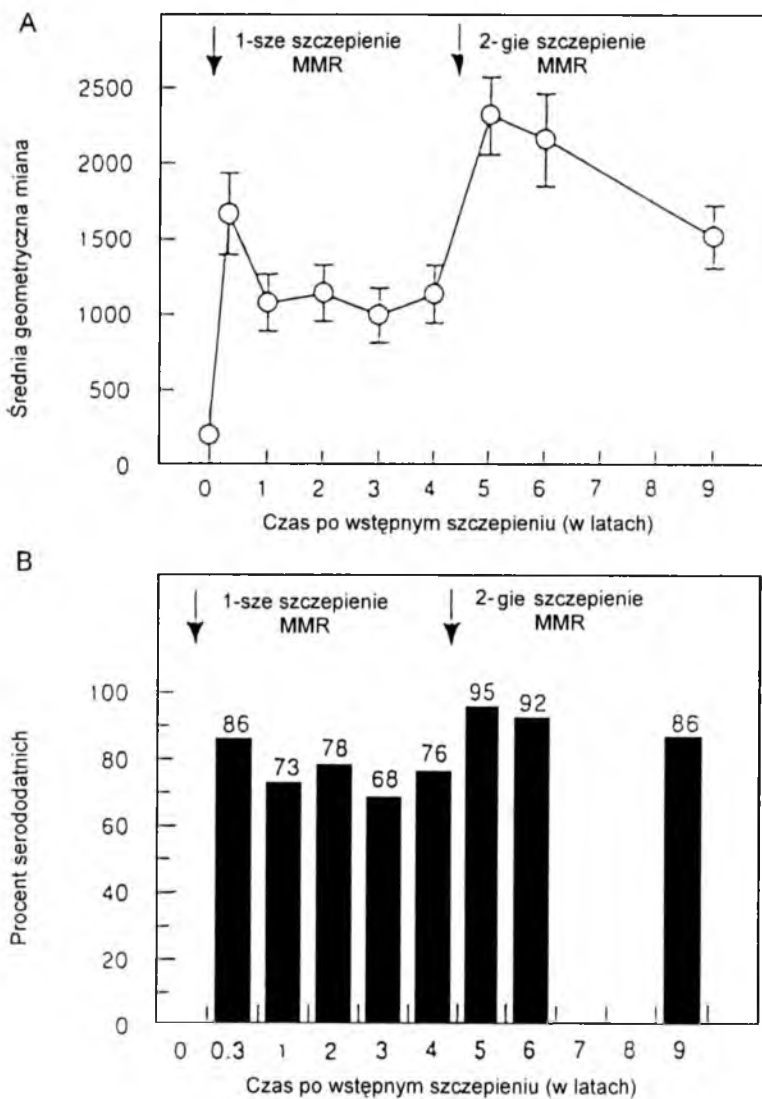
W Europie zachodniej, pokrycie szczepienne waha się od 68% w Francji do 92% w Hiszpanii (21). W raportach z poszczególnych krajów, poziom szczepień za pomocą MMR różni się: w Federalnej Republice Niemiec wynosił od 64% do 68% w latach 1976–1984, do 90% po roku 1984 (22). MMR stosowano u 80–82% dzieci w Szwajcarii w 1991 (26), 92–99% w Portugalii w 1991–95 (18) i 97–98% w Finlandii (18, 45). W Szwecji dwie dawki MMR stosuje się u 88–94% dzieci (6).

Poziom pokrycia szczepiennego może mieć ważny wpływ na epidemiologię świnki. Główny problem przy wprowadzaniu szczepień przeciw śwince polega na tym, że niski lub umiarkowany poziom szczepienia może w rzeczywistości zwiększyć liczbę wrażliwych osób w starszych grupach wiekowych powyżej poziomu przed wprowadzeniem szczepień. To wynika z obserwacji, że masowe szczepienia powodują zmniejszenie się tempa transmisji wirusa i następuje podwyższenie się średniego wieku w którym wrażliwe osoby typowo ulegają zakażeniu (3). W przypadku świnki jest to ważne, gdyż ryzyko powikłań po infekcji świnkowej zależy od wieku i płci wzrastając znacznie po okresie dojrzewania.

Aby stłumić transmisję wirusa świnki, należy uzyskać conajmniej 85–90% pokrycie szczepienne. Kunktatorskie wprowadzanie szczepień obejmujące tylko małą część wrażliwej populacji nie tylko nie doprowadzi do zmniejszenia się krążenia wirusa, ale może spowodować niepożądane przesunięcie w wieku zakażenia wirusem świnki. Jeżeli szczepienia mają być wprowadzone, powinny one być powszechne i obejmować całą wrażliwą populację dzieci.

ODPOWIEDŹ ODPORNOŚCIOWA PO SZCZEPIENIU  
I PRZETRWANIE PRZECIWCIAŁ

Po szczepieniu żywą atenuowaną szczepionką przeciw śwince, serokonwersja mierzona mianem przeciwciał neutralizacyjnych może być demonstrowana w ciągu 2 tygodni u niektórych szczepionych i 4 do 6 tygodni u przeszło 90% szczepionych. Czas trwania odporności wzbudzonej szczepieniami nie jest dobrze udokumentowany ale serologiczne i epidemiologiczne dane zgromadzone przez przeszło 20 letni okres



Ryc. 2. Odpowiedź serologiczna przeciw śwince na dwie dawki szczepionki MMR (strzałki)  
 A. Średnia geometryczna poziomu przeciwciał (+1 SD) w różnym czasie po pierwszym i drugim szczepieniu. B. Procent serododatnich osób w różnym czasie po szczepieniu (liczby ponad słupkami)  
 Według Davidkin i in. 1995 (18)

stosowania szczepień przeciw śwince wskazują na przetrwania przeciwciał i ich korelację z opornością na kliniczną infekcję.

Większość dostępnych danych dotyczy efektów jednej dawki szczepionki MMR. W Finlandii, 3 miesiące po pierwszej dawce MMR, średnia geometryczna miana przeciwciał świnkowych określonych testem ELISA wynosiła 1 : 1670 a odsetek serododatnich wyników wynosił 86% (Rycina 2). Po upływie roku od szczepienia, średnia

geometryczna miana obniżyła się do 1:1080 i pozostała względnie stała w ciągu 3 kolejnych lat, gdy serododatność wahała się między 68% a 78% (18).

Cztery lata po jednej dawce MMR, odsetek serododatności wynosił 81% dla szczepionki Jeryl Lynn i 84–87% dla szczepionki ze szczepem Urabe (43). W innym badaniu, przeprowadzonym 5–6 lat po szczepieniu, odsetki te wynosiły 93% dla szczepionki Urabe i 85% dla szczepionki Jeryl Lynn (7).

Na obszarach wolnych od naturalnej choroby, poziom przeciwciał stymulowany szczepieniem MMR może zmniejszać się wraz z wiekiem. W USA, poziomy surowiczych przeciwciał odrowych i różyczkowych zmniejszały się w miarę upływu czasu po szczepieniu (do 16 lat), ale nie zauważono takiego spadku w poziomie przeciwciał świnkowych u dzieci żyjących na obszarze na którym panowała jeszcze naturalna świnka. Możliwym wytłumaczeniem tych obserwacji jest, że ekspozycja na krążący wirus świnki służy jako naturalna stymulacja poziomu surowiczych przeciwciał u uprzednio szczepionych dzieci (34).

Dane o przetrwaniu przeciwciał po dwóch dawkach szczepionki świnkowej są rzadkie. W Finlandii, druga dawka MMR podana 4,5 roku po pierwszej powodowała wyraźny wzrost średniego miana przeciwciał do 1:2310 i odsetka serododatności do 95% (Rycina 2). Miano opadło znowu po dalszych 4 latach do 1:1510 a odsetek serododatności zmniejszył się do 86% (18).

### OCHRONNA SKUTECZNOŚĆ WYWOŁANA PRZEZ SZCZEPIONKĘ PRZECIW ŚWINCE

Badania kliniczne wykazały, że pojedyncza dawka szczepionki Jeryl Lynn zapewnia 95% ochronę przed chorobą u dzieci i dorosłych w ciągu 20 miesięcznej obserwacji (18, 51). Skuteczność szczepionki była niższa w warunkach ognisk epidemicznych i wahała się od 75% do 95% (13, 39, 52, 55).

Epidemie świnki były głównie związane z niepowodzeniem w zaszczepieniu wrażliwych osób, a nie z brakiem skuteczności szczepionki (14, 33, 55), chociaż rejestrowano epidemie świnki w wysoko uodpornionych populacjach. Istnieją obserwacje sugerujące, że przyczyną niektórych z tych epidemii jest obniżająca się z czasem odporność poszczepienna (8, 27).

### ANALIZA KOSZT-KORZYŚĆ SZCZEPIEŃ PRZECIW ŚWINCE

Kilka badań sugerowało, że wprowadzenie szczepień przeciw śwince jest ekonomicznie w pełni uzasadnione w krajach uprzemysłowionych. Badania amerykańskie przeprowadzone w czasie epidemii (12) jak i w ramach analizy koszt-korzyść (37) wykazały wysoką opłacalność szczepień. Oszacowany stosunek korzyść-koszt wynosił 7.4:1 przy analizie rejestrowanej zachorowalności i 39:1 przy analizie szacunkowej zachorowalności (37). Inne szacunki sugerują stosunek korzyść-koszt 14:1 dla programu szczepiennego z MMR i 6.7:1 dla monowalentnej szczepionki świnkowej. Oszczędności zrealizowane przez tylko jeden rok (1983) wyniosły prawie 60 milionów dolarów (56). W Austrii, stosunek korzyść-koszt obliczono na 4.5:1 dla podwójnej szczepionki odrowo-świnkowej i 3.9:1 dla monowalentnej szczepionki świnkowej (57).

## BEZPIECZEŃSTWO SZCZEPIEŃ PRZECIW ŚWINCE

Ponieważ szczepionka przeciw śwince jest zazwyczaj stosowana w formie skojarzonej szczepionki przeciw odrze-różyczce-śwince (MMR) nie zawsze można określić który składnik szczepionki jest główną przyczyną niepożądanego odczynu poszczepiennego. Charakter odczynu może sugerować przypuszczalną przyczynę: zapalenie stawów sugeruje składnik różyczkowy, zapalenie mózgu składnik odrowy, a zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych składnik świnkowy.

Niepożądane odczyny po szczepieniu przeciw śwince są bardzo rzadkie. Najczęściej występującymi odczynami są zapalenie ślinianek i nieznaczny wzrost temperatury ciała, które występują 10 do 14 dni po szczepieniu, często łącznie z sennością, niepokojem i podrażnieniem. Częstotliwość zapalenia ślinianek określono na około 1 na 100 000 rozproszonych dawek (22). Wzrost temperatury do 38,6°C–39,6°C notowano u 3% osób szczepionych MMR, przy uwzględnieniu różnic między grupą badaną i placebo. Temperatura powyżej 39,6°C była obserwowana u około 1% szczepionych dzieci (44). W innych grupach bez grupy placebo, odsetek dzieci z podwyższoną temperaturą wahał się między 20% a 30% (20, 54).

Atenuowany wirus świnki może powodować aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; częstość tego odczynu zależy od szczepu wirusowego użytego w szczepionce (patrz niżej).

Zapalenie mózgu jest rzadkim powikłaniem po szczepieniu przeciw śwince, ale szacunki dotyczące jego częstości znacznie się różnią, od 0,04 na 100 000 rozproszonych dawek w USA (1) do 1 na 100 000 w Kanadzie (17, 24).

Alergiczne reakcje na szczepionkę świnkową mogą wystąpić z częstością 7 na 100 000 dawek (1). Osoby z pospolitymi formami alergii (atopowa alergia, astma, alergia na mleko krowie, alergia na pióra lub inne składniki kurze) mogą bezpiecznie być szczepione szczepionką MMR, i ogólnie rzecz biorąc, alergiczne choroby nie powinny kolidować z wykonaniem szczepień (2, 31). Dzieci które były uczulone na jaja, co stwierdzono na podstawie testu skórniego lub testem prowokacji, zostały zaszczone szczepionką odrową lub MMR bez anafilaktycznych reakcji (29, 32).

Do rzadkich powikłań po szczepieniu przeciw śwince należy płamica małopłytkowa, szacowana częstość 1 : 30 000–1 : 100 000 dawek MMR (30, 50). Inne składniki szczepionki MMR (neomycyna, żelatyna) mogą być potencjalnymi czynnikami w powodowaniu nadwrażliwości na szczepionkę u pojedynczych osób (32, 38, 47).

### ZNACZENIE SZCZEPÓW WIRUSA ŚWINKI W ZAPALENIU OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH

Teoretycznie, reaktogenność na szczepionkę świnkową zależy od poziomu atenuacji szczepionkowego wirusa i od dawki tego wirusa. Zapalenie opon występowało rzadko po szczepieniu szczepionką zawierającą szczep Jeryl Lynn. W USA częstość tego odczynu określano od 0,055 do 1 na 100 000 dawek szczepionki MMR (1, 5), a w Niemczech na 0,1 na 100 000 dawek (22).

Wyższą zachorowalność na zapalenie opon stwierdzano po stosowaniu szczepionki zawierającej szczep Urabe, we Francji 3.5 na 100 000 dawek (46), a w Japonii

od 50 do 300 na 100 000 dawek (23). W Zjednoczonym Królestwie, kilka badań określiło częstość aseptycznego zapalenia opon po szczepionce ze szczepem Urabe. W badaniu w Nottingham znaleziono 26 zachorowań na zapalenie opon (16), a badanie przeprowadzone w wielu ośrodkach sugerowało częstotliwość 9 zachorowań na aseptyczne zapalenie opon na 100 000 dawek szczepionki zawierającej szczep Urabe, przy braku zachorowań po szczepionce Jeryl Lynn (42). W oparciu o te badania Zjednoczone Królestwo i inne kraje wycofały z użycia szczepionkę Urabe, zastępując ją szczepionką Jeryl Lynn. Ta decyzja była krytykowana przez tych którzy uważali, że szczep wirusa świnki z większą reaktogennością ale też z wyższą skutecznością zapobiegawczą (Urabe) ma przewagę nad szczepem o nieco niższej skuteczności i reaktogenności (48, 49).

W prospektywnym badaniu czterech szczepionek MMR przeprowadzonym na 38 000 dzieci w Japonii, stwierdzono duże różnice w zapadalności na zapalenie opon po poszczególnych szczepionkach (Tabela I). Z dwóch szczepionek zawierających szczep Urabe, standardowa szczepionka powodowała 166 zachorowań na zapalenie opon na 100 000 szczepionych, podczas gdy po szczepionce Biken nie obserwowano w ogóle takich zachorowań. Dalsze badania wykryły, że składnik świnkowy w standardowej szczepionce MMR by mieszaniną dwóch różnych zawiesin wirusa Urabe AM9; jednej identycznej jak w oryginalnej szczepionce Biken i drugiej wyprodukowanej w odrębnym ciągu technologicznym.

Tabela I. Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych po szczepieniu szczepionką MMR Według Kimury i in 1996 (35)

Szczepionka MMR	Szczep wirusa			Liczba szczepionych dzieci	Aseptyczne zapalenie opon		
	Odry	Świnki	Różyczki		Liczba przypadków rozpoznanych klinicznie	Liczba przypadków potwierdzonych wirusologicznie	Wskaźnik na 100 000 szczepionych
Takeda	Schwarz	Torii	To 333	8 600	12	10	116
Kitasato	AIK-C	Hoshino	Takahashi	21 717	16	7	32
Biken	Tanabe	Urabe	Matsuura	3 054	0	0	0
Standard	AIK-C	Urabe	To 336	4 832	12	8	166
Ogółem				38 203	40	25	65

Również w Kanadzie, zachorowania na zapalenie opon były czasowo związane z zastosowaniem szczepionki MMR zawierającej szczep Urabe (10, 24, 41). Wyniki badania sekwencji nukleotydów w genie hemaglutyniny-neuramidazy (HN) sugerowały, że szczep Urabe Am9 nie był jednorodny; była to mieszanina wirusów typu dzikiego (A) i wariantu G. Od osób które po szczepieniu wykazywały objawy aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenie ślinianek, izolowano głównie wariant A (9). Z tego powodu, szczepionka MMR zawierająca szczep Urabe została wycofana z użycia w Kanadzie w 1990 roku (24).

## POLITYKA WDRAŻANIA SZCZEPIEŃ PRZECIW ŚWINCE

Szczepionka przeciw śwince nie jest dotychczas zalecana jako część globalnego programu uodporniania Światowej Organizacji Zdrowia (EPI). Szczepionka ta po uzyskaniu licencji w 1967 roku w USA, została włączona do programów szczepień dzieci w wielu krajach uprzemysłowionych i w pojedynczych krajach rozwiniętych. Efekty włączenia szczepionki świnkowej, zazwyczaj w formie skojarzonej szczepionki MMR, do rutynowego programu szczepień wyrażają się szybkim i skutecznym zmniejszeniem się zachorowalności na świnkę, a ponadto prawie zupełnym zaniknięciem zapaleń mózgu związanego z świnką, odrą i różyczką.

Zainteresowanie szczepieniami przeciw śwince wzrosło w ostatnich latach. Pierwszym powodem tego zainteresowania jest akcja eliminacji lub znacznej redukcji zachorowalności na odrę przyjęta przez szereg krajów; pokrycie szczepienne przeciw odrze przekracza 80% w wielu krajach uprzemysłowionych i rozwijających się. Wiele krajów przeprowadza specjalne akcje szczepień przeciw odrze i/lub wprowadza rutynowe dwu-dawkowe schematy szczepień. Wykorzystuje się sposobność integrowania zwalczania świnki i różyczki z akcją zwalczania odry. Szczepionka przeciw śwince może być dodana do narodowego programu szczepiennego z nieznacznym dodatkowym wysiłkiem finansowym. Po wtóre, szczepionka MMR jest popularna w sektorze prywatnym, nawet w krajach nie posiadających narodowego programu zwalczania świnki (53).

Kraje bez programów szczepiennych przeciw śwince nadal rejestrują wysoką zachorowalność na świnkę, płacąc wysoką cenę za neurologiczne i nieneurologiczne powikłania choroby. Jednak decyzja o wprowadzeniu do użycia szczepień przeciw śwince jest ograniczona kilkoma czynnikami.

Szeroko publikowane kontrowersje dotyczące zależności między immunogennością a bezpieczeństwem różnych szerepów szczepionkowych zmniejszyły publiczne zaufanie do szczepień przeciw śwince.

Niektóre kraje, które cieszą się wysokim pokryciem szczepień przeciw odrze ale rejestrują wysoką zachorowalność na świnkę, nie są w stanie zastąpić monowalentnej szczepionki odrowej przez skojarzoną szczepionkę MMR ze względów finansowych. Do tej grupy krajów formalnie należy Polska.

Ważnym czynnikiem jest częste przekonanie, że świnka jest chorobą łagodną i jej zwalczanie nie należy do ważnych priorytetów w polityce zapobiegawczej. Według nas jest to przekonanie błędne; świnka z jej częstymi powikłaniami jest chorobą na tyle znaczącą, że jej zapobieganie powinno stanowić część narodowego programu szczepień. Aby znaleźć przekonujące argumenty do wprowadzenia szczepień przeciw śwince wskazane jest zgromadzenie danych o szkodach powodowanych przez tą chorobę i przeprowadzenie formalnej analizy porównującej koszty ponoszone z powodu zachorowań i ich następstw w porównaniu z korzyściami płynącymi ze szczepień ochronnych (cost-benefit analysis). Wyniki takich analiz w innych krajach udowodniły, że szczepienia przeciw śwince są w pełni uzasadnione pod względem medycznym i finansowym. Oprócz pogłębionej analizy ogólnej i specyficznej dla płci i wieku zachorowalności na świnkę, opracowanie takie powinno dostarczyć istotnych informacji o częstości powikłań po śwince, a szczególnie zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, zapaleń jąder i o udziale neurologicznych form świnki w powodowaniu długotrwałych następstw takich jak głuchota.



## PODSUMOWAMIE

Szczepienia przeciw śwince, stosowane w wielu krajach w formie potrójnej szczepionki MMR, wykazały wysoką skuteczność i ekonomiczną zasadność. Kraje które nie prowadzą szczepień przeciw śwince nadal rejestrują wysoką zapadalność na świnkę, płacąc wysoką cenę za neurologiczne i nie-neurologiczne powikłania tej choroby. Polska winna dążyć do szybkiego zastąpienia monowalentnej szczepionki przeciw odrze przez potrójną szczepionkę przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR).

*A. Gałazka, A. Kraigher, S.E. Robertson*

## MUMPS – AN UNDERESTIMATED DISEASE

## II. DEVELOPMENT, USE, EFFICACY AND SAFETY OF MUMPS VACCINES

## SUMMARY

Effective attenuated live virus mumps vaccines have been available for more than 30 years. Vaccine strains have been developed on various cell culture systems; the attenuated mumps virus strain most commonly used is the Jeryl Lynn strain. Various vaccines differ in their immunogenicity, efficacy and associated adverse events. It is estimated that the immunization coverage needed to block the transmission of mumps virus is at least 70%. Models indicate that low to moderate levels of mumps vaccine coverage may actually increase the number of susceptibles and the number of cases in older age groups. Benefit-cost analyses in a number of countries have found that the introduction of mumps vaccine is economically justifiable, as vaccination can avert the considerable medical and economic costs associated with mumps morbidity. Countries that do not immunize against mumps continue to register high mumps morbidity, and pay a high toll from neurological and other complications of mumps. Poland, which already has a high level of measles vaccine coverage, should make efforts to replace monovalent measles vaccine with trivalent measles-mumps-rubella (MMR) vaccine.

## PIŚMIENICTWO

1. ACIP. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. Mumps prevention. *Morb Mort Weekly Rep* 1989, 38: 388–400
2. American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Diseases 1994: 329–333
3. Anderson RM, Crombie JA, Grenfeld BT. The epidemiology of mumps in the UK: a preliminary study of virus transmission, herd immunity and the potential impact of immunisation. *Epidemiol Infect* 1987, 99: 65–84
4. Beck M, Welsz-Malecek R, Mesko-Prejac M i in. Mumps vaccine L-Zagreb, prepared in chick fibroblast. I. Production and field trials. *J Biol Stand* 1989, 17: 85–90
5. Black S i in. Risk of hospitalization of aseptic meningitis after measles-mumps-rubella vaccination in one- to two- year-old children: an analysis of the Vaccine Safety Datalink (VSD) Project. *Pediatr Infect Dis J* 1997, 16: 500–503
6. Bottiger M, Christenson B, Romanus V i in. Swedish experience of two dose vaccination programme aiming at eliminating measles, mumps and rubella. *Brit Med. J* 1987, 295: 1264–1267
7. Boulianne N, De Serres G, Ratnam S i in. Measles, mumps, and rubella antibodies in children 5–6 years after immunization: effect of vaccine type and age of vaccination. *Vaccine* 1995, 13: 1611–1616

8. Briss PA, Fehrs LJ, Parker RA i in. Sustained transmission of mumps in a highly vaccinated population: assessment of primary vaccine failure and waning vaccine-induced immunity. *J Infect Dis* 1994, 169: 77–82
9. Brown EG, Dimock K, Wright KE. The Urabe AM9 mumps vaccine is a mixture of viruses differing at amino acid 335 of the hemagglutinin-neuramidase gene with one form associated with disease. *J Infect Dis* 1996, 174: 619–622
10. Brown EG, Furesz J, Dimock K i in. Nucleotide sequence analysis of Urabe mumps vaccine strain that causes meningitis in vaccine recipients. *Vaccine* 1991, 9: 840–842
11. Buynak EB, Hilleman MR. Live attenuated mumps virus vaccine. *Vaccine development. Proc Soc Exp Biol Med.* 1966, 123: 768–775
12. Centers for Disease Control. Efficacy of mumps vaccine – Ohio. *Morb Mort Wkly Rep* 1983, 32: 395–398
13. Chaiken BP, Williams NM, Preblud SR i in. The effect of a school entry law on mumps activity in a school district. *JAMA* 1987, 257: 2455–2458
14. Cochi SL, Preblud SR, Orenstein WA. Perspective on the relative resurgence of mumps in the United States. *Am J Dis Child* 1988, 142: 499–507
15. Cochi SL, Wharton M., Plotkin S.A. Mumps vaccine. *Rozdział w książce: „Vaccines”. II Wyd. pod red. Plotkin S.A., Mortimer EA, Saunders* 1994: 277–301
16. Colville A, Pugh S. Mumps meningitis and measles, mumps, and rubella vaccine *Lancet* 1992, 340: 786
17. Crowley S, Al-Javal ST, Kovar IZ. Mumps, measles and rubella vaccination and encephalitis. *Brit Med J* 1989, 299: 660
18. Davidkin I, Valle M, Julkunen I. Persistence of anti-mumps virus antibodies after two doses MMR vaccination. A nine-year follow up. *Vaccine* 1995, 13: 1617–1622
19. Dias JA, Afzal MA, Freitas MG i in. Mumps epidemic in Portugal despite high vaccine coverage – preliminary report. *Eurosurveillance. European Communicable Disease Bulletin* 1996, 1: 25–28
20. Edees S, Pullan CR, Hull D. A randomised single blind trial of a combined mumps measles rubella vaccine to evaluate serological response and reactions in the UK population. *Publ Health* 1991, 105: 91–97
21. Eurosentinel. Surveillance of measles and mumps by sentinel network of general practitioners. *Wkly Epidemiol Rec* 1991, 66: 297–300
22. Fesharek R, Quast U, Maass G i in. Measles-mumps vaccination in the FRG: an empirical analysis after 14 years of use. II. Tolerability and analysis of spontaneously reported side effects. *Vaccine* 1990, 8: 446–456
23. Fujinaga T, Motegi Y, Tamura H i in. A prefecture-wide survey of mumps meningitis associated with measles, mumps and rubella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1991, 10: 204–209
24. Furesz J, Contreras G. Vaccine related mumps meningitis. *Canada. Can Dis Weekly Rep* 1990, 16–50: 253–254
25. Galazka A, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine: a global review. *Bull WHO* 1999, 77, nr 1
26. Germann D, Strohle A, Eggenberger K i in. An outbreak of mumps in a population partially vaccinated with the Rubini strain. *Scand J Infect Dis* 1996, 28: 235–238
27. Hersch BS, Fine PEM, Kent WK i in. Mumps outbreak in a highly vaccinated population. *J Pediatr* 1991, 119: 187–193
28. Hilleman MR, Buynak EB, Weibel RE i in. Live attenuated mumps-virus vaccine. *New Engl J Med.* 1968, 278: 227–232
29. James JM Burks W, Roberson PK. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *New Engl J med* 1995, 332: 1262–1266
30. Jonville Bera AP, Autret E, Galy-Eyraud C i in. Thrombocytopenic prurpura after measles, mumps and rubella vaccination: a retrospective survey by the French Regional Pharmacovigilance Centers and Pasteur-Merieux Serums et Vaccins. *Pediatr Infect Dis J* 1996, 15: 44–48

31. Juntunen-Backman K, Peltola H, Backman A i in. Safe immunization of allergic children against measles, mumps and rubella. *Amer J Dis Child* 1987, 141: 1103–1105
32. Keslo JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993, 91: 867–872
33. Kim Farley R, Bart S, Stetler H i in. Clinical mumps vaccine efficacy. *Am J Epidemiol* 1985, 121: 593–597
34. King JC, Lichenstein R, Feigelman S i in. Measles, mumps, and rubella antibodies in vaccinated Baltimore children. *Amer J Dis Child* 1993, 147: 558–560
35. Kimura K, Kuno-Sakai H, Yamazaki S i in. Adverse events associated with MMR vaccines in Japan. *Acta Paediatr Jap* 1996, 38: 205–211
36. Klyachko NS. Results of subcutaneous administration of live attenuated mumps vaccine in closed children collectives after introducing into them the live virus. *J Microbiol Epidemiol Immunol* 1959, 1: 19–24
37. Koplan JP, Preblud SR. A benefit-cost analysis of mumps vaccine. *Am J Dis Child* 1982, 136: 362–364
38. Kwittken PL, Rosen S, Sweinberg SH. MMR vaccine and neomycin allergy. *Amer J Dis Child* 1993, 147: 128–129
39. Lewis JE, Cherneski MA, Rawls ML i in. Epidemic of mumps in a partially immune population. *Canad Med Assoc J* 1979, 121: 751–754
40. Matter HC i in. Measles, mumps and rubella: monitoring in Switzerland through a sentinel network, 1986–94. *J Epidemiol Comm Hlyh* 1995, 49 (Suppl 1): 4–8
41. McDonald JC, Moore DL, Quennes RT. Clinical and epidemiologic features of mumps meningo-encephalitis and possible vaccine-related disease. *Pediatr Infect Dis J* 1989, 8: 751–755
42. Miller E, Goldacre M, Pugh S i in. Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in UK children. *Lancet* 1993, 341: 979–982
43. Miller E, Hill A, Morgan-Capner P i in. Antibodies to measles, mumps and rubella in UK children after vaccination with different MMR vaccines. *Vaccine* 1995, 13: 799–802
44. Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine: a double blind placebo controlled trials in twins. *Lancet* 1986, 1: 939–942
45. Peltola H, Heinonen OP, Valle M i in. The elimination of indogenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two dose vaccination program. *New Engl J Med* 1994, 331: 1397–1402
46. Rebiere I, Galy-Eyraud C. Estimation of the risk of aseptic meningitis associated with mumps vaccination, France 1991–1993. *Intern J Epidemiol* 1995, 24: 1223–1227
47. Sagagushi M. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions including anaphylaxis to vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 98: 1058–1061
48. Schmitt HJ, Just M, Neiss A. Withdrawal of a mumps vaccine: reasons and impacts. *Eur J Pediatr* 1993, 152: 387–388
49. Schmitt HJ. Withdrawal of a mumps vaccine. *Eur J Pediatr* 1994, 153: 467–468
50. Stratton KR, Howe CJ, Johnstone RS. Adverse events associated with childhood vaccines. Evidence bearing on causality. Institute of Medicine, National Academy Press, Washington DC 1994
51. Sugg WC, Finger JA, Levine RH i in. Field evaluation of live virus mumps vaccine. *J Pediatr* 1968, 72: 461–466
52. Sullivan KM, Haplin TJ, Marks JS i in. Effectiveness of mumps vaccine in a school outbreak. *Am J Dis Child* 1985, 139: 909–912
53. Topal B, Kanra G, Ceyhan M. Serological evaluation of 52 children immunized with the combined measles, mumps and rubella vaccine. *Turkish J Pediatr* 1991, 33: 13–18
54. Vesikari T, Andre FE, Simoen E i in. Evaluation in young children of the URABE-Am-9 strain of live, attenuated mumps vaccine in comparison with the Jeryl Lynn strain. *Acta Paediatr Scand* 1983, 72: 37–40

55. Wharton M., Cochi SL, Hutcheson RH i in. A large outbreak of mumps in the postvaccine era. *J Infect Dis* 1988, 158 : 1253–1260
56. White CC, Koplan JP, Orenstein WA. Benefit, risks and costs of immunization for measles, mumps and rubella. *Am J Publ Hlth* 1985, 75 : 739–744
57. Wiederman G, Ambrosch F. Cost-benefit calculation of vaccinations against measles and mumps in Austria. *Develop Biol Stand* 1979, 43 : 273–277

Adres autora:

prof. dr Artur Gałązka

Państwowy Zakład Higieny

00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24

tel. 49-74-62