

Andrzej Zieliński, Mirosław P Czarkowski

SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIEŃ PRZECIW KRZTUŚCOWI W OKRESIE EPIDEMII 1997-1998 W POLSCE

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny

Kierownik: *Wiesław Magdzik*

W ostatniej dekadzie w Polsce nastąpiło wyraźne przesunięcie zachorowań na krztusiec do starszych grup wiekowych. Ponadto na przełomie lat 1997/1998 zarejestrowano epidemiczny wzrost ich liczby przy utrzymującym się wysokim poziomie zaszczepienia. Sytuacja ta skłania do postawienia pytania o skuteczność krajowego programu szczepień przeciw krztuścowi, zarówno w odniesieniu do efektywności szczepionki, jak i kalendarza szczepień. W pracy przedstawiono wartości wskaźnika skuteczności szczepień w latach 1997-1998 w grupach wieku 2-5 lat, 6-9 lat, 10-13 lat. Obserwowane w czasie epidemii zachowanie wysokiego wskaźnika efektywności szczepień w grupie dzieci 2-5 lat wskazuje na adekwatność immunologiczną stosowanej szczepionki w stosunku do występujących aktualnie w Polsce szczepów Bordetella pertussis. Natomiast spadek efektywności szczepień w okresie epidemii w grupie wieku 6-9 lat, a szczególnie u dzieci w wieku 10 lat i więcej wskazuje na pilną potrzebę rewizji dotychczasowego kalendarza szczepień i wprowadzenie dodatkowego szczepienia przypominającego dla dzieci po piątym roku życia.

WSTĘP

W ostatnich kilku latach pojawiły się liczne doniesienia o nawracaniu zachorowań na krztusiec w krajach o wysokim poziomie zaszczepienia przeciw tej chorobie (1, 2). W 1996 roku wystąpiła epidemia krztuśca w Holandii, a od jesieni 1997 r. do wiosny 1998 r. w Polsce zarejestrowano około czterech tysięcy przypadków, podczas gdy w całym 1996 roku zarejestrowano ich tylko 330. Wzrosty liczby zachorowań na krztusiec obserwowano w latach dziewięćdziesiątych w również w Danii, Finlandii i innych krajach europejskich oraz w USA i w Australii. Zarówno międzynarodowy zasięg ponownego wzrostu zachorowań na krztusiec jak i fakt, że występuje on w krajach, w których od lat pięćdziesiątych stosowane są szczepienia przeciw tej chorobie, budzi niepokój epidemiologów, bakteriologów i klinicystów, którzy próbują znaleźć jego przyczyny. W wielu opracowaniach pojawia się obserwacja, że nowe zachorowania dotyczyły w dużym odsetku osób szczepionych, co mogłoby się wiązać ze spadkiem efektywności szczepień. W badaniach z zastosowaniem wyliczenia współczynnika efektywności szczepień potwierdzono spadek jego wartości - szczególnie w okresach epi-

demicznych (3, 4). Szeroko zakrojone badania holenderskie wykazały zmiany w składzie antygenowym szczepów *Bordetella pertussis* występujące w okresie stosowania szczepień. Zmiany te powodują wystąpienie różnic we wzorcu antygenowym szczepów chorobotwórczych i szczepów szczepionkowych, a tym samym spadek efektywności szczepionki. Innym czynnikiem powodującym nieskuteczność szczepień może być naturalne obniżanie się poziomu przeciwciał z upływem czasu od momentu podania ostatniej dawki szczepionki. W Polsce ostatnia dawka szczepionki przeciw krztuścowi podawana jest najczęściej w wieku poniżej dwóch lat.

MATERIAŁ I METODY

Materiał będący podstawą do analizy, której wyniki przedstawione są w tej pracy stanowi treść ankiet przesyłanych przez powiatowe SSE w ramach nadzoru epidemiologicznego nad krztuścem oraz raporty o wykonawstwie szczepień przesyłane do Zakładu Epidemiologii PZH. W pracy analizowano przebieg epidemii krztuśca w latach 1997-1998 według daty zachorowania w grupach wieku, skuteczność szczepień w czasie epidemii, przed jej wybuchem i po jej zakończeniu. Skuteczność szczepień badano okresach półrocznych lat 1997-1998 w następujących grupach wieku: 2-5 lat, 6-9 lat oraz 10-13 lat. Liczby szczepionych i nie szczepionych wśród osób, które zachorowały na krztusiec w badanym okresie, odnoszono do całkowitej liczby zaszczepionych i nie zaszczepionych w Polsce w populacji odpowiadających im roczników. Jako zaszczepionych przyjmowano osoby, które otrzymały 3 lub 4 dawki szczepionki przeciw krztuścowi.

W badaniach zastosowano formułę (Greenwood i Youle) zmodyfikowaną dla badań kliniczno-kontrolnych: $VE = [1 - OR] \times 100\%$, gdzie OR oznacza stosunek szans bycia zaszczepionym wśród osób, które zachorowały na krztusiec, do bycia zaszczepionym wśród zdrowych. W pierwotnej wersji w formule Greenwooda i Youle wykorzystywany jest stosunek zachorowalności wśród szczepionych do nie szczepionych, który jest tym niższy im lepiej szczepionka chroni. Skuteczność szczepień stanowi dopełnienie stosunku zachorowalności wśród szczepionych i nie szczepionych do jedności. Jeśli szczepienia nie chronią zupełnie zachorowalność wśród szczepionych jest taka sama jak wśród nie szczepionych więc stosunek zachorowalności wynosi jeden, a skuteczność szczepień równa się zero. Jeśli ochrona jest całkowita i wśród szczepionych nikt nie choruje, wtedy stosunek zachorowalności wynosi zero, a skuteczność szczepień równa się jeden, czyli jest stuprocentowa. Ogólnie, im szczepienia mają większą skuteczność, tym skuteczność szczepień bliższa jest jedności (100%). Zastąpienie stosunku zachorowalności iloczynem szans zaszczepienia jest podyktowane dostępnością danych. Szanse zaszczepienia to stosunek liczby zaszczepionych do liczby nie zaszczepionych. Iloraz szans (OR) zaszczepienia wśród tych którzy zachorowali na krztusiec w danej grupie wieku w danym okresie, odnoszono do szans zaszczepienia wszystkich dzieci w tej samej grupie wieku w tym samym roku. Ze względu na to, iż nawet w okresie epidemii zachorowalność na krztusiec jest znacznie poniżej dziesięciu procent dzieci w danej grupie wieku, iloraz szans zaszczepienia stanowi przybliżenie, z błędem poniżej dziesięciu procent stosunku zachorowalności dzieci szczepionych i nie szczepionych.

W oszacowaniach znamienności stosunku szans stosowano testy Chi^2 oraz Fishera z podaniem przedziału ufności (CI). Jako granicę znamienności statystycznej przyjmo-

wano $p < 0,05$. W badaniach porównywano wyniki w grupach wieku 2-5 lat, 6-9 lat oraz 10-13 lat. Z analizy skuteczności szczepień wyłączono dzieci w wieku 0-1 lat.

WYNIKI

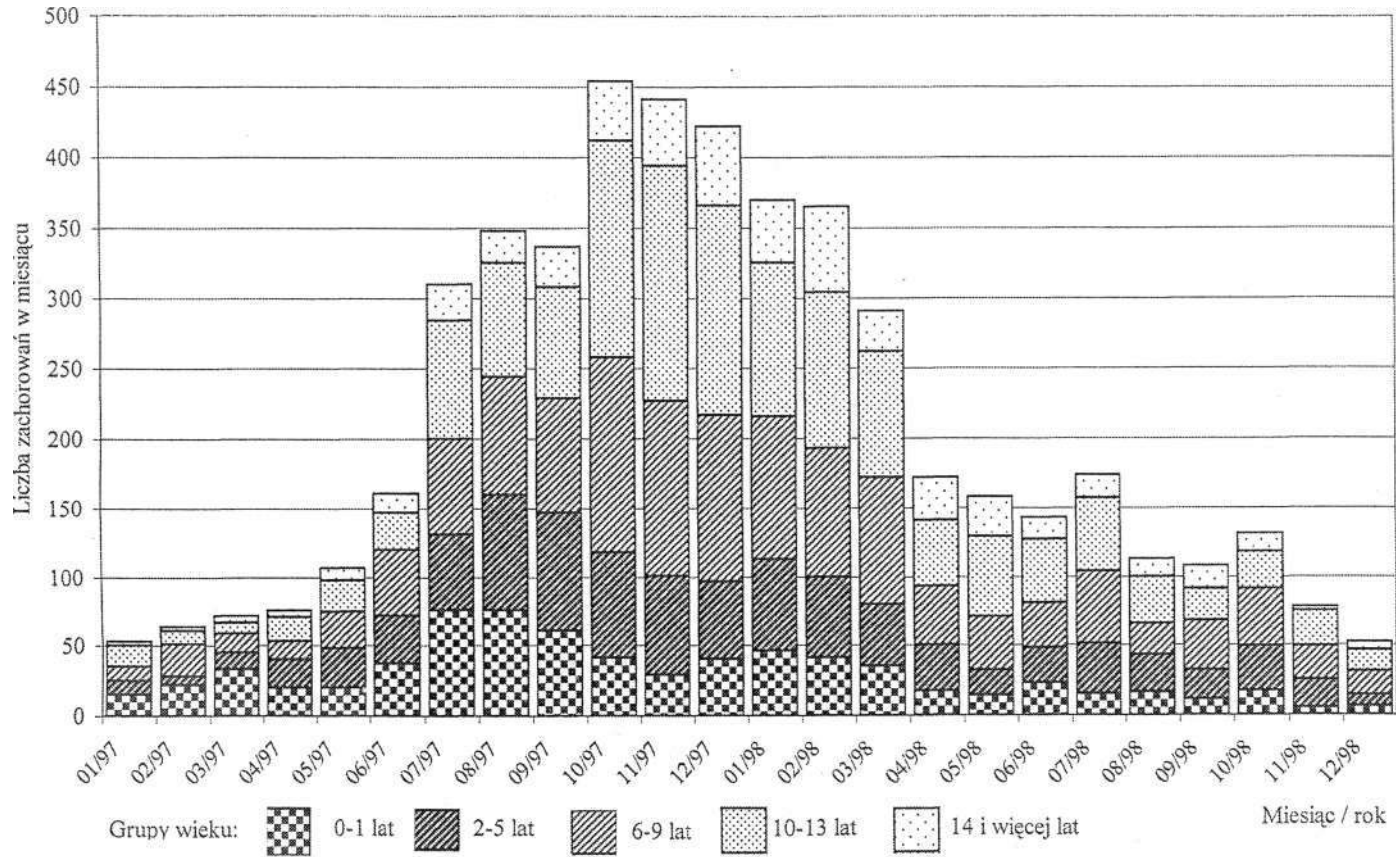
Liczby zachorowań na krztusiec w grupach wieku w poszczególnych miesiącach lat 1997-1998 przedstawia ryc. 1. Występujący na początku 1997 r. niewielki wzrost zachorowań uległ stopniowemu przyspieszeniu od maja. Epidemiczny wzrost zachorowań utrzymywał się do marca 1998 r. Następnie liczba zachorowań była już mniejsza, ale ciągle jeszcze w drugim półroczu 1998 r. przekraczała ponad dwukrotnie liczbę zachorowań z pierwszego półrocza 1997 r. Początkowo (czerwiec-wrzesień 1997 r.) wzrost ten dotyczył w największym stopniu grupy wieku 0-1 lat. W tej grupie wieku po przejściowym spadku zachorowań na październiku i listopadzie 1997 r. wystąpił kolejny wzrost zachorowań na początku roku 1998. Po rozpoczęciu roku szkolnego 1997/1998 gwałtownie wzrosła liczba zachorowań dzieci w wieku szkolnym (grupy wieku 6-9 lat oraz 10-13 lat) osiągając maksimum w październiku i listopadzie 1997 r. Przedstawiona na ryc. 2 zapadalność na krztusiec w poszczególnych miesiącach lat 1997-1998 w grupach wieku ilustruje obserwowane w czasie rozwijania się epidemii przyrosty zachorowalności występujące wcześniej wśród dzieci w wieku przedszkolnym, a następnie u dzieci chodzących do szkoły. Zachorowalność dzieci w wieku 2-5 lat była nieznacznie tylko opóźniona w stosunku do grupy 0-1 lat, ale znacznie mniej wzrosła w okresie epidemii, nigdy nie przekraczając 4,5 zachorowań na 100 000.

Tab e l a I. Efektywność szczepień przeciw krztuścowi w grupach wieku w czasie epidemii w latach 1997-1998

Tab l e I. Effectiveness of vaccinations against pertussis in age groups during outbreak in 1997-1998

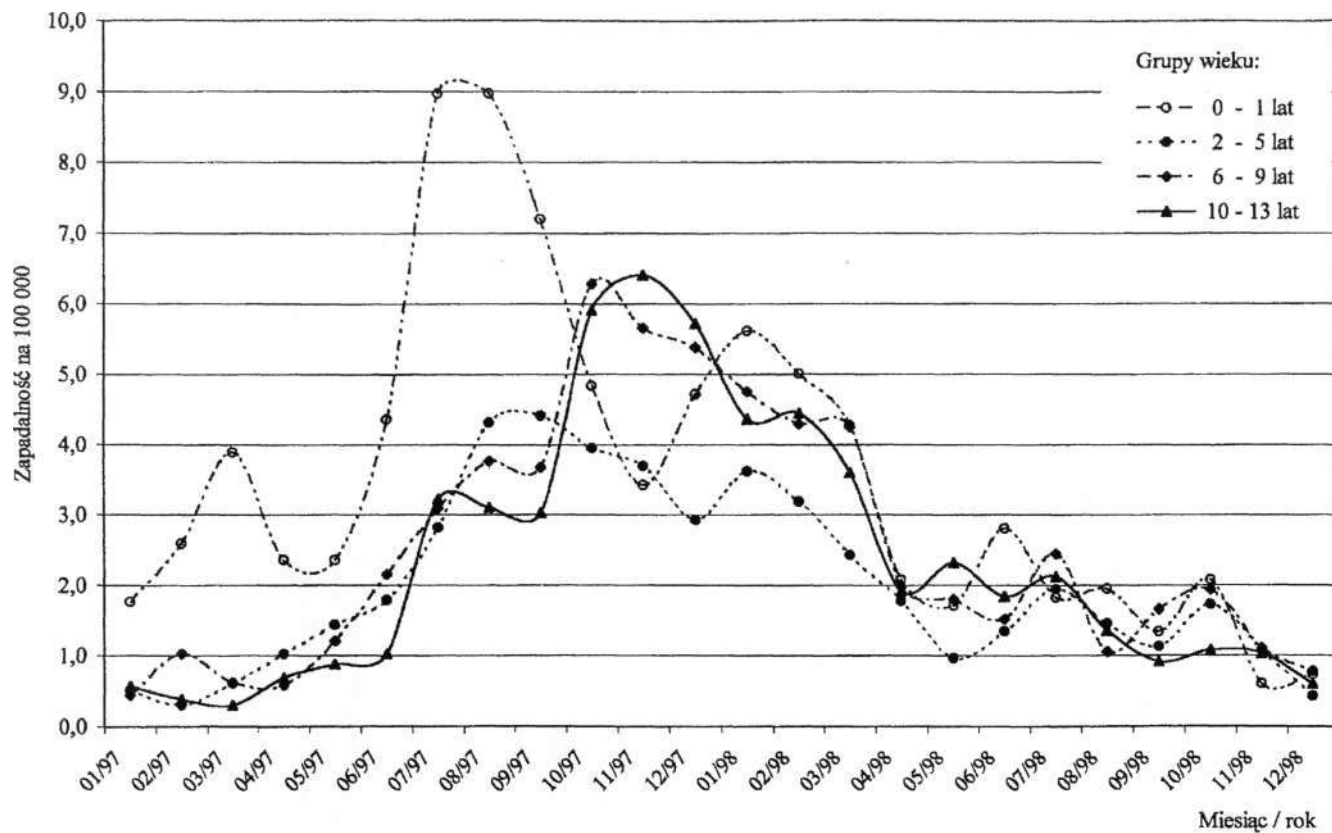
Okres	Grupa wieku (lata)	Skuteczność szczepień	Przedział ufności (CI)	P <
Pierwsze półrocze 1997	2-5	97,0%	96,2%-97,6%	0,001
	6-9	92,8%	90,5%-94,5%	0,001
	10-13	56,2%	14,8%-77,5%	0,015
Drugie półrocze 1997	2-5	92,7%	91,4%-93,8%	0,001
	6-9	83,8%	80,6%-86,5%	0,001
	10-13	31,0%	6,0%-49,4%	0,019
Pierwsze półrocze 1998	2-5	88,4%	85,0%-91,5%	0,001
	6-9	73,1%	64,5%-79,6%	0,001
	10-13	27,3%	-9,5%-51,7%	0,128
Drugie półrocze 1998	2-5	87,0%	80,1%-91,5%	0,001
	6-9	65,1%	45,1%-77,8%	0,001
	10-13	24,9%	-49,5%-61,5%	0,401

Tab. I oraz ryc. 3 przedstawiają wartości współczynnika skuteczności szczepień wyliczanego w sześciomiesięcznych okresach lat 1997-1998 dla poszczególnych grup wieku. W tabeli podane są 95% przedziały ufności i wartości wskaźnika znamienności

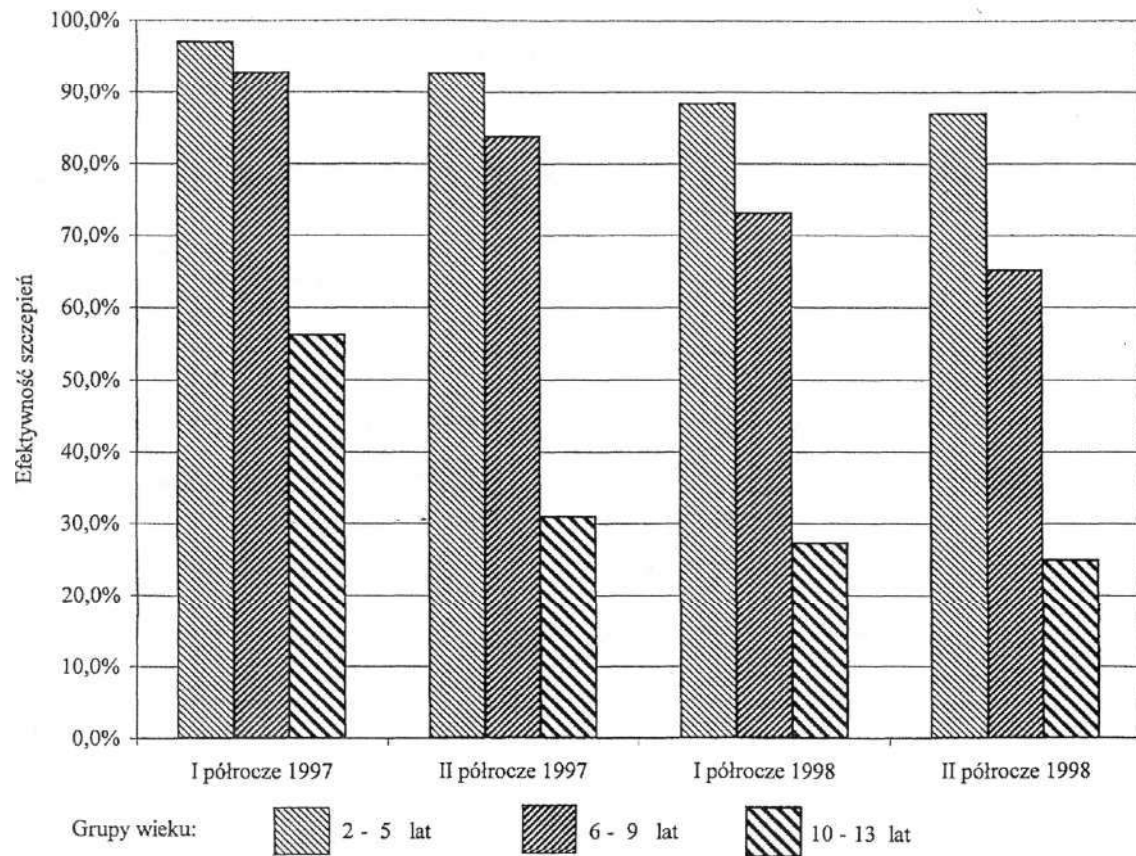


Ryc. 1. Liczba zachorowań na krztusiec w grupach wieku w poszczególnych miesiącach roku 1997 i 1998

Fig. 1. Number of cases of pertussis in age groups by month in 1997-1998



Ryc. 2. Zapadalność na krztusiec w grupach wieku w poszczególnych miesiącach roku 1997 i 1998
 Fig. 2. Incidence of pertussis in age groups by month in 1997-1998



Ryc. 3. Efektywność szczepień przeciw krztuścowi w grupach wieku w czasie epidemii w latach 1997 i 1998
Fig. 3. Effectiveness of vaccinations against pertussis in age groups during outbreak in 1997-1998

statystycznej p. W pierwszym półroczu 1997 r., a więc w okresie przed wystąpieniem epidemicznego wzrostu zachorowań w grupie wieku 0-4 lat wskaźnik skuteczności szczepień wynosił 98,7%, a w grupie wieku 5-9 lat wynosił on 92,5%. Natomiast w grupie wieku 10-14 lat skuteczność szczepień w tym okresie została oszacowana na tylko 55,3%. W następnych kolejnych półroczach, oszacowania efektywności szczepień dawały we wszystkich grupach wieku wyniki coraz niższe, a w grupie 10-14 lat w obu półroczach 1998 r. pozostawały one poniżej granicy znamiennej statystycznej. Tendencja spadkowa współczynnika efektywności szczepień nie uległa zmianie po wygaśnięciu epidemii w drugim półroczu 1998, kiedy to liczba zachorowań na krztusiec wyraźnie już zmalała.

DYSKUSJA

Przebieg epidemii krztuśca z lat 1997-1998 wyraźnie wskazuje na to, iż rozpoczęła się ona w lipcu i sierpniu głównie wśród dzieci najmłodszych - w wieku 0-1 lat, a w mniejszym stopniu w starszych grupach wieku. Dzieci w wieku szkolnym zostały objęte epidemią później - w około miesiąc po rozpoczęciu zajęć szkolnych i prawdopodobnie przeniosły chorobę do domów, powodując ponowny wzrost zakażeń dzieci młodszych. Zachorowalność dzieci w wieku przedszkolnym 2-5 lat, choć i w tej grupie obserwowano wzrost zachorowań, była najniższa ze wszystkich grup wiekowych, najprawdopodobniej z powodu wysokiej skuteczności szczepień w tej grupie wieku. Skuteczność ta przed wybuchem epidemii była oszacowana na 97,0% i w żadnym z analizowanych półroczy nie spadła poniżej 87,0%. W grupie 6-9 lat skuteczność szczepień przed epidemią wynosiła 92,8%, ale w czasie epidemii i po niej oszacowania były dużo niższe i wyniosły w okresie szczytu epidemii 73,1%, a po jej ustąpieniu nawet 65,1%. Jeśli zaś chodzi o grupę 10-13 lat to oszacowanie wynoszące już w okresie przed epidemią 56,2% należy uznać za niezadowalające, a w czasie epidemii i po jej zakończeniu wartości oszacowań obniżyły się do poziomu nieznamiennej statystycznie, czyli można zakwestionować jakiegokolwiek ich znaczenie dla zapobiegania zachorowaniom na krztusiec w tej grupie wieku.

W związku ze zmianami wartości oszacowań skuteczności szczepień przed, w czasie i po epidemii nasuwa się pytanie o wiarygodność metody badań, której wyniki zależą od aktualnej sytuacji epidemiologicznej. Otóż przy masowych szczepieniach przeciw krztuścowi prócz indywidualnej odporności każdej zaszczepionej osoby występuje odporność zbiorowiskowa, która polega na zmniejszeniu prawdopodobieństwa wystąpienia kontaktów zakaźnych osób zupełnie lub częściowo nieodpornych (5). Dlatego szacunki efektywności szczepień w okresie między epidemicznym w pierwszym półroczu 1997 r. dają wyniki wyższe, odzwierciedlając zarówno odporność indywidualną jak i zbiorowiskową. Natomiast zwiększenie częstości kontaktów między osobami zdrowymi i zakaźnymi w okresie epidemii, zmniejsza lub nawet eliminuje efekt odporności zbiorowiskowej, czyniąc oszacowania bliższe wartościom odpowiadającym odporności indywidualnej i dając tym samym lepszy obraz uodpornienia zaszczepionych. Jednak po wygaśnięciu epidemii mamy sytuację dodawania się liczby osób, które są uodpornione z powodu zaszczepienia i liczby osób uodpornionych z powodu przechorowania danej choroby lub naturalnego kontaktu z nią - bez zachorowania. Te ostatnie osoby zwiększają liczbę

osób nie szczepionych, a uodpornionych czyli nie chorujących, co może prowadzić do dalszego obniżenia oszacowania skuteczności szczepień.

Wyłączenie z analizy grupy wieku poniżej dwóch lat było spowodowane tym, że przyjęte w nadzorze epidemiologicznym kryteria zaszczepienia (otrzymanie trzech lub czterech dawek szczepionki przeciw krztuścowi) mogłyby okazać się nieadekwatne dla tej grupy wieku, gdyż prowadziłyby do zaklasyfikowania jako nie szczepionych tych dzieci, które po pierwszej lub drugiej dawce szczepionki mogłyby mieć wysokie poziomy przeciwciał. Efektem tego byłby błąd zaniżenia wyliczanego wskaźnika skuteczności szczepień.

Przedstawione w tej pracy badania stanowią potwierdzenie i uzupełnienie wniosków jakie z badań poziomu przeciwciał przeciw krztuścowi u dzieci w wieku 6-8 lat wyprawdzili Ślusarczyk i współpracownicy (6).

WNIOSKI

1. Wysoka skuteczność szczepień przeciw krztuścowi dzieci w wieku 2-5 lat, utrzymująca się w czasie epidemii, świadczy o adekwatności immunologicznej szczepionki przeciw krztuścowi stosowanej w Polsce oraz o utrzymywaniu się stanu uodpornienia do piątego roku życia.
2. Niższe wartości współczynnika skuteczności szczepień podczas epidemii dzieci w wieku 6-9 lat, oraz niemal zupełny zanik skuteczności szczepień dzieci w wieku 10-13 lat potwierdzają zasadność wprowadzenia dodatkowego szczepienia po piątym roku życia w związku ze spadkiem odporności w miarę upływu czasu od szczepienia.

A Zieliński, MPCzarkowski

STUDIES OF EFFECTIVENESS OF VACCINATIONS AGAINST PERTUSSIS DURING OUTBREAK IN 1997-1998 IN POLAND

SUMMARY

During the last decade shift in incidence of pertussis toward the older age groups was observed. Also marked increase in incidence of pertussis in the second half of 1997 and first half of 1998 has occurred in our highly vaccinated population. In lieu of those facts question arises on effectiveness of national vaccination program in respect to immunological adequacy of vaccine used as well as to the vaccinations calendar. Estimations of the values of vaccine efficiency coefficient were calculated for age groups of 2-5, 6-9 and 10-13 years for six month periods in 1997-1998. Sustained good effectiveness of vaccinations was observed in a group 2-5 years of age. In older groups marked decrease of effectiveness was observed during 1997/1998 outbreak of whooping cough. The effectiveness of vaccinations among children of 10-13 years dropped at the outbreak to insignificant levels. Such results indicate good vaccine protection at the age of 2-5 which reflects immunological adequacy of vaccine used in Poland. But this protective effect declines in later years indicating need for additional dose of vaccine for children after five years of age.

PIŚMIENNICTWO

1. FR Mooi i wsp. Variation in the Bordetella pertussis virulence factors pertussis toxin and pertactin in vaccine strains and clinical isolates in Finland. *Infect Immun* 1998; 66: 670-5.
2. HE de Melker i wsp. Reemergence of pertussis in highly vaccinated population of the Netherlands: observation on surveillance data. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 348-57.
3. CP Farrington. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 742-6.
4. Guris D i wsp.. Effectiveness of the pertussis vaccination program as determined by use of screening method: United States, 1992-1994.
5. Zieliński A. Pojęcie odporności zbiorowiskowej w zastosowaniu do oceny efektywności szczepień ochronnych. *Przegl Epidemiol* 1999; 53: 245-55.
6. Ślusarczyk J i wsp. Stan uodpornienia dzieci w wieku 6-8 lat przeciw krztuścowi, tężcowi i błonicy. *Przegl Epidemiol* 2000; Supl 2: VII/11:101

Adres autora:

Andrzej Zieliński
Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny
ul Chocimska 24, 00-791 Warszawa