

Bezpieczeństwo szczepień w świetle najnowszej wiedzy medycznej

Agnieszka Matkowska-Kocjan, Leszek Szenborn

Streszczenie

Choć obecnie stosowane szczepienia ochronne cechują się wysokim stopniem bezpieczeństwa, nie istnieją jak dotąd szczepionki całkowicie wolne od działań niepożądanych. Ponieważ szczepienia są stosowane powszechnie i masowo, bezpieczeństwo ich użycia budzi szczególne emocje. W niniejszym artykule opisano najczęściej poruszane przez opinię publiczną zagadnienia dotyczące szczepień ochronnych oraz przedstawiono aktualny stan wiedzy i dowodów naukowych na ich temat.

Słowa kluczowe: szczepienia ochronne, bezpieczeństwo szczepień, niepożądane odczyny poszczepienne.

Wstęp

Gdy w XVIII w. wprowadzono w Europie metodę szczepienia przeciw ospie prawdziwej opartą na inokulacji wirusem tzw. krowianki, okazało się, że podanie szczepionki związane było ze śmiertelnością sięgającą 2%. Mimo tak wysokiego niebezpieczeństwa wakcynacji korzyści wynikające z jej zastosowania nadal znacznie przewyższały ryzyko zachorowania na ospę prawdziwą, z powodu której umierała co szósta zakażona osoba [1]. W dzisiejszych czasach taka szczepionka byłaby trudna do zaakceptowania. Istnieją dwa zasadnicze powody, dla których szczepienia muszą być bezpieczniejsze od innych interwencji medycznych. Po pierwsze dlatego, że szczepionki podawane są osobom zdrowym – w tym przede wszystkim niemowlętom i małym dzieciom. To sprawia, że tolerancja dla ewentualnego ryzyka związanego z podaniem szczepionki jest niższa od poziomu tolerancji dla ryzyka występującego przy podawaniu leków chorym oraz osobom w starszym wieku. Po drugie, z uwagi na masowość – szczepionki podawane są powszechnie, a często nawet obowiązkowo całym populacjom. Niemniej jednak, nie istnieją, jak dotąd, szczepionki pozbawione jakichkolwiek działań niepożądanych, choć wytwarzane obecnie produkty cechują się wysokim stopniem bezpieczeństwa, zwłaszcza w porównaniu z następstwami (indywidualnymi i populacyjnymi) chorób, którym zapobiegają.

Badania przedrejestracyjne

Wprowadzenie do powszechnego użytku nowej szczepionki jest procesem długotrwałym, związanym z przeprowadzeniem szeregu badań klinicznych. Dane służące do rejestracji nowego produktu uzyskuje się stopniowo. Najpierw przeprowadza się badania w małych grupach pacjentów w celu uzyskania informacji dotyczących bezpieczeństwa i immunogenności (badania I fazy), następnie w większych grupach w celu uzyskania dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania i lepszego zrozumienia immunogenności oraz ustalenia właściwej dawki (badania II fazy) i w końcu przeprowadza się bardzo rygorystyczne obserwacje dużych grup zaszczepionych w celu ostatecznego wykazania bezpieczeństwa,

immunogenności i skuteczności (badania III fazy). Liczebność grup badanych ustala się na podstawie częstości badania niepożądanego, np. aby wyjaśnić występowanie wgłobienia każdą szczepionką przeciw rotawirusom zbadało na populacji ponad 30 tys. dzieci (łącznie ponad 70 tys. przypadków).

Po rejestracji szczepionki i wprowadzeniu jej do produkcji na szeroką skalę prowadzi się obserwacje bezpieczeństwa (badania IV fazy), skuteczności klinicznej oraz immunogenności kontrolowanych partii szczepionek w celu wykazania założonej immunogenności.

W krajach Unii Europejskiej przebieg rejestracji jest koordynowany przez Europejską Agencję ds. Oceny Leków (*European Medicines Evaluation Agency* – EMA) powołaną przez Komisję Europejską w roku 1995. Jeszcze przed przesłaniem dokumentów rejestracyjnych producenci mogą kontaktować się z EMA w celu uzyskania informacji naukowych przydatnych w ostatecznych procesach rejestracyjnych.

Porejestracyjne kontrolowanie bezpieczeństwa szczepień

Kontrola bezpieczeństwa stosowania zarejestrowanej już szczepionki opiera się głównie na odnotowywaniu niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) wywołanych przez dany produkt. Zgodnie z definicją podaną w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych, NOP stanowi każde zaburzenie stanu zdrowia, jakie występuje po szczepieniu. Z wyjątkiem odczynów po podaniu szczepionki przeciwko gruźlicy (*Bacillus Calmette-Guérin* – BCG), za związane czasowo ze szczepieniem uznaje się zaburzenia stanu zdrowia, które wystąpiły w okresie 4 tyg. po podaniu szczepionki. Mogą one być wynikiem:

- indywidualnej reakcji organizmu człowieka szczepionego na podanie szczepionki;
- błędu wykonania szczepionki lub błędu podania szczepionki;
- zjawisk od szczepienia niezależnych, a tylko przypadkowo pojawiających się po szczepieniu.

Zgodnie z wyżej wymienionym Rozporządzeniem, lekarz, który rozpoznaje NOP, ma obowiązek niezwłocznego (do 12 godz.) zgłoszenia jego wystąpienia do Państwowego Powiatowego Inspektora Sanitarnego – telefonicznie, faksem lub innym urządzeniem do transmisji danych (np. pocztą elektroniczną). Następnie lekarz rozpoznający NOP wypełnia formularz zgłoszenia niepożądanego odczynu poszczepiennego (IV część formularza) i przekazuje go lekarzowi lub pielęgniarce, którzy wykonali szczepienie, odpowiedzialnym za wypełnienie kolejnej (V) części formularza. Następnie należy w ciągu doby przekazać formularz do Powiatowego Inspektora Sanitarnego, który przesyła jego kopie w ciągu 7 kolejnych dni do Wojewódzkiego Inspektora Sanitarnego oraz do Głównego Inspektora Sanitarnego. W przypadku wystąpienia ciężkiego lub poważnego NOP u dwóch lub więcej osób zaszczepionych tą samą szczepionką Państwowy Powiatowy Inspektor Sanitarny ma obowiązek natychmiastowego powiadomienia o tym fakcie Państwowego Wojewódzkiego Inspektora Sanitarnego. Inspektorzy Sanitarni przekazują informacje na temat NOP Państwowemu Zakładowi Higieny, który dostarcza dane Urzędowi Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Ciężkie niepożądane działania leków, które wystąpiły na terenie Polski, są ostatecznie raportowane EMA.

Inny system zgłaszania niepożądanych odczynów poszczepiennych jest stosowany w Stanach Zjednoczonych. W 1990 r. dwie organizacje – Centrum Zwalczania Chorób i Zapobiegania Chorobom (*Centers for Disease Control and Prevention* – CDC) oraz Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) stworzyły system raportowania niepożądanych zdarzeń związanych ze szczepieniami – VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*). W systemie tym wystąpienie niepożądanego zdarzenia może zostać zgłoszone **przez dowolną osobę** – pacjenta, który przyjął szczepionkę, rodzica dziecka, personel medyczny itd. Jest to jedna z głównych różnic pomiędzy polskim systemem zgłaszania NOP, który zakłada raportowanie wyłącznie przez pracowników służby zdrowia. Dane uzyskane poprzez VAERS stanowią ważną składową rekomendacji do szczepień wydawanych przez Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień (*Advisory Committee on Immunization Practices* – ACIP).

Główne cele rejestracji niepożądanych zdarzeń związanych ze szczepieniami to:

- wykrywanie nowych, nietypowych czy rzadkich odczynów niepożądanych;
- monitorowanie częstości poznanych NOP;
- ustalenie czynników ryzyka wystąpienia poszczególnych rodzajów NOP;
- identyfikacja partii szczepionek związanych ze zwiększonym odsetkiem NOP;
- kontrola bezpieczeństwa nowo wprowadzonych szczepionek [2].

Doświadczenia VAERS i EMA wskazują, że szczepienia należy uznać za generalnie bezpieczną procedurę medyczną, choć niepozbawioną działań niepożądanych. Należy pamiętać, że spośród tych ostatnich dominują zdarzenia przejściowe, niebędące przyczyną trwałych powikłań. Są to najczęściej gorączka, przejściowe pogorszenie samopoczucia i objawy w miejscu podania szczepionki (zaczerwienienie, stwardnienie, ból).

Kontrowersje dotyczące bezpieczeństwa szczepień ochronnych

Wprowadzenie do obrotu nowego produktu leczniczego powoduje każdorazowo mniej lub bardziej głośne kontrowersje, zaś powszechne i obowiązkowe zastosowanie szczepień ochronnych sprawia, że tematyka immunizacji czynnej jest niezwykle „medialna”. Ogromny postęp w dziedzinie środków masowego przekazu, jaki obserwuje się w ciągu ostatnich lat, a w szczególności popularyzacja Internetu, sprawiły, że wszelkie informacje rozprzestrzeniają się bardzo szybko i trafiają do znacznie większego grona odbiorców niż uprzednio. Niestety, często media odpowiedzialne są za upowszechnianie nieprawdziwych lub niewystarczająco udowodnionych informacji, których przeciętna osoba zwykle nie odróżnia od wiarygodnych danych popartych dowodami naukowymi. Dotyczy to w znacznym stopniu również zagadnień związanych ze szczepieniami. Następstwem tego bywało zahamowanie wykonywania szczepień na wielką skalę, jak w przypadku szczepień przeciwko odrze, śwince i różyczce w Wielkiej Brytanii po 1998 r. Poniżej przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat głośniejszych w ostatnich latach zagadnień dotyczących bezpieczeństwa immunizacji czynnej.

Szczepienie przeciw odrze, śwince i różyczce a autyzm

W 1998 r. brytyjski gastroenterolog Andrew Wakefield i jego 12 współpracowników opublikowali w czasopiśmie „The Lancet” artykuł opisujący 12 dzieci z zaburzeniami neurologicznymi (głównie autystycznymi), których pierwsze objawy wystąpiły w krótkim czasie po podaniu skojarzonej szczepionki przeciw odrze, śwince i różyczce (*measles-mumps-rubella* – MMR). U wszystkich dzieci występowały również zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, a w badaniu endoskopowym rozpoznano u nich guzkowy rozrost grudek chłonnych. Wakefield sugerował, że szczepionka MMR może wywoływać zapalenie jelit i przez to doprowadzać do przedostawania się z jelit do krwioobiegu szkodliwych peptydów, co powoduje uszkodzenie układu nerwowego i skutkuje rozwojem zaburzeń autystycznych, aczkolwiek zastrzegł, że jego artykuł nie udowadnia tej hipotezy [3]. Publikacja Wakefielda wywołała ogromne poruszenie opinii publicznej, co spowodowało znaczny spadek zaufania do szczepień. W wyniku kontrowersji wokół szczepionki MMR wielu rodziców, szczególnie w Wielkiej Brytanii, USA i Kanadzie, rezygnowało z uodpar-

niania ich dzieci przy użyciu tej szczepionki. Dla przykładu w latach 2006–2007 jedynie 64% brytyjskich dwulatków otrzymało szczepionkę MMR [4], przy czym zalecany przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) poziom wyszczepialności konieczny do eliminacji odrzy wynosi $> 95\%$ (próg odporności zbiorowskiej w zależności od użytego modelu matematycznego w przypadku odrzy wynosi 93–95% [5]). Spadek odporności populacyjnej przeciw odrze był jedną z przyczyn znacznego wzrostu zachorowań na tę chorobę w wielu krajach. W ciągu kolejnych lat od ogłoszenia hipotezy o związku szczepień MMR z autyzmem przeprowadzonych zostało co najmniej 12 badań, spośród których żadne nie potwierdziło wniosków Wakefielda. Badania te zostały przeprowadzone wielośrodkowo, na dużych populacjach, przez co ich wiarygodność statystyczna była bardzo wysoka [6]. W USA powołano komitet do spraw bezpieczeństwa szczepień (*Immunization Safety Review Committee*), którego rolą było m.in. zbadać, czy faktycznie istnieje związek pomiędzy MMR a autyzmem. Ostatecznie w 2004 r. komitet wydał raport, w którym stwierdził, że brak jest dowodów potwierdzających prawdziwość tej hipotezy [7]. Ponadto dokładna analiza badań przeprowadzonych przez Wakefielda wykazała, że grupa opisanych przez niego dzieci była wyselekcjonowana, zaś część jego działalności sponzorowali reprezentanci członków ruchów antyszczepionkowych [8]. Ostatecznie, w lutym 2010 r. „The Lancet” oficjalnie wycofał opublikowany w 1998 r. artykuł [9], zaś Andrew Wakefield stracił prawo wykonywania zawodu lekarza w Wielkiej Brytanii i USA [10].

Mimo przytłaczającego braku dowodów na związek MMR z autyzmem, teoria Wakefielda nadal znajduje zwolenników, a niektórzy rodzice bezzasadnie odmawiają zgody na szczepienie ich dzieci przeciw odrze, śwince i różyczce. Jest to prawdopodobnie jedna z ważniejszych przyczyn, z powodu których bliska, wydawałoby się, eliminacja odrzy nadal pozostaje nieosiągalna, a choroba ta corocznie powoduje śmierć kilkuset tysięcy dzieci na całym świecie. Tylko w ciągu miesiąca po rutynowym szczepieniu przeciwko odrze, śwince i różyczce w 2. r.ż. w populacji dzieci w Wielkiej Brytanii należy się spodziewać – jedynie w wyniku przypadkowej zbieżności w czasie – 25–50 zachorowań na autyzm.

Tiomersal

Tiomersal to związek metaloorganiczny (sól sodowa kwasu etylortęciotiosalicylowego), który od początku lat 30. XX w. był stosowany jako środek konserwujący w szczepionkach wielodawkowych w celu zabezpieczenia przed kontaminacją preparatu przez bakterie i grzyby. W 1997 r. FDA nakazała analizę zawartości rtęci we wszystkich produktach spożywczych i leczniczych. Ponieważ w jej wyniku okazało się, że szczepionki podawane w 1. r.ż. mogą zawierać do 187,5 μg rtęci, pojawiły się postulaty, że mogą być one przyczyną zaburzeń neurologicznych – w tym autyzmu.

W 1999 r. Amerykańska Akademia Pediatrii wyraziła opinię, że brak jest dowodów, że szczepionki zawierające tiomersal podawane w okresie niemowlęctwa mogą mieć negatywny wpływ na rozwój psychoruchowy [11], ale ze względu na potencjalne ryzyko związane z podawaniem produktów zawierających rtęć zaleciła jak najszybsze ich zastąpienie szczepionkami wolnymi od tego związku.

W USA powszechne szczepienia przeciw wirusowi zapalenia wątroby (*hepatitis B virus* – HBV) rozpoczyna się w 2. mies. życia, a w przypadku dzieci matek HBsAg-dodatnich oraz z niewyjaśnionym statusem immunologicznym wobec wirusa HBV po urodzeniu – w 2.–6. mies. życia. Wczesne uodpornienie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B) w 1. dobie po urodzeniu stosowano jedynie u dzieci matek HBsAg-dodatnich. Niestety, w następstwie takiego sposobu postępowania niektóre niezabezpieczone podaniem szczepionki dzieci zostały zakażone HBV; odnotowano również co najmniej jeden przypadek zgonu z powodu piorunującego WZW B u dziecka matki HBsAg-dodatniej, u której nie rozpoznano zakażenia [12].

W ciągu ostatnich lat przeprowadzone zostały dziesiątki badań sprawdzających potencjalny związek szczepionek zawierających tiomersal z zaburzeniami rozwoju i autyzmem. Żadne z nich nie udowodniło istnienia takiego związku [6, 7, 13]. Ze względu na brak potrzeby stosowania tiomersalu w produkcji szczepionek producenci większości nowoczesnych szczepionek konsekwentnie eliminują z ich składu tiomersal. W Polsce dostępnych jest kilka rodzajów szczepionek zawierających tiomersal:

- szczepionki przeciw błonicy: D (30 j.m./dawkę), d (5 j.m./dawkę);
- szczepionka tężcowa adsorbowana TT (50 μg /dawkę);
- szczepionka błoniczo-tężcowa adsorbowana DT (50 μg /dawkę);
- szczepionka tężcowo-błonicza adsorbowana Td (50 μg /dawkę);
- Euvax B – szczepionka przeciw WZW B (50 μg /dawkę).

Szczepionki przeciw grypie produkowane w Polsce nie zawierają tiomersalu. Komitet WHO ds. bezpieczeństwa szczepionek (*Global Advisory Committee on Vaccine Safety* – GACVS) podsumowując wyniki badań z tiomersalem zawartym w szczepionkach, uważa tiomersal za bezpieczny konserwant, składnik wielu szczepionek, głównie w opakowaniach wielodawkowych [14].

Zespół nagłej śmierci łóżeczkowej a szczepienia

Wprowadzenie szczepień szczepionkami pięciodośściowalentnymi stało się okazją do wzbudzania niepokojów na tle rzekomego związku stosowania tych szczepionek z zespołem nagłej śmierci łóżeczkowej (*Sudden Infant Death Syndrome* – SIDS). Szczególny niepokój dotyczył sześciowalentnej szczepionki DTaP-IPV + Hib + HBV, po wprowadzeniu której ukazało się kilka prac opisujących pojedyncze przypadki SIDS w krótkim

czasie po szczepieniu [15, 16]. Liczne badania naukowe wskazują jednak, że domniemany związek pomiędzy szczepieniami i zespołem nagłej śmierci łóżeczkowej ma charakter koincydentalny, a nie przyczynowo-skutkowy, ze względu na to, że SIDS występuje najczęściej pomiędzy 2. a 4. mies. życia, a więc w czasie, gdy programy szczepień ochronnych w większości krajów przewidują szczepienie przeciw tężcowi, błonicy i krztuścowi oraz szczepienia przeciw polio i Hib. Vennemann i wsp. w badaniu opartym na analizie 307 przypadków SIDS i 971 zdrowych dzieci z grupy kontrolnej stwierdzili, że ryzyko SIDS nie zwiększa się w okresie 14 dni po podaniu szczepionki [17]. Podobne rezultaty uzyskali Fleming i wsp. [18] oraz Jonville-Béra i wsp. [19]. Co więcej, metaanaliza przeprowadzona przez Vennemanna wykazała, że szczepienia ochronne są pośrednio związane ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia SIDS, co może wynikać z faktu, że dzieci z rodzin o niskim standardzie socjoekonomicznym, wśród których częściej dochodzi do SIDS, rzadziej są szczepione zgodnie z zaleceniami [20]. Stwierdzono natomiast, że SIDS ma związek przede wszystkim z nieprawidłowym ułożeniem podczas snu (pozycja na brzuchu), narażeniem na dym tytoniowy oraz występowaniem infekcji górnych dróg oddechowych u dziecka [21]. Wykazano, że zakażenie pałeczką krztuśca ma związek z występowaniem SIDS. Heininger i wsp. wykazali u 18% nagle zmarłych niemowląt, z wymazów z jamy nosowo-gardłowej, obecność DNA pałeczki krztuśca (*Bordetella pertussis*) [22].

Stwardnienie rozsiane a szczepienia

Na początku lat 90. ubiegłego wieku pojawiły się pojedyncze doniesienia, że szczepienia (szczególnie przeciw WZW B) mogą być przyczyną chorób demielinizacyjnych układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego (SM) [23, 24]. Doniesienia te pochodziły z krajów o niskim współczynniku zapadalności na WZW B. Były to nie tylko kazuistyczne doniesienia, ale także dwa badania o poprawnej metodologii (*case-control study*). Podobnie jak w przypadku poprzednio opisywanych kontrowersji dalsze badania oparte na bardzo dużych grupach pacjentów i długoletnich obserwacjach nie potwierdziły prawdziwości tej hipotezy. Za jej odrzuceniem przemawiają wyniki kilku dobrze zaprojektowanych badań epidemiologicznych, które nie dostarczyły dowodów na związek szczepienia przeciwko WZW B z ujawnieniem się objawów SM, np. Sadovnick i Scheifele przeanalizowali występowanie SM u niemal 600 000 osób przed wprowadzeniem programów szczepień przeciw WZW B i po ich wprowadzeniu. Autorzy nie stwierdzili związku pomiędzy występowaniem SM a szczepieniem przeciw WZW B [25]. DeStefano i wsp. rozszerzyli listę badanych produktów o potencjalnym związku z SM o szczepionkę przeciw grypie, tężcowi, różyczce oraz odrze i uzyskali podobne rezultaty [26]. W jednym z ostatnich badań Mikaeloff i wsp. porównali 349 dzieci, u których pierwszy epizod schorzenia

demielinizacyjnego wystąpił przed ukończeniem 16. r.ż. z grupą kontrolną niemal 3000 zdrowych dzieci. Autorzy pracy stwierdzili, że szczepienie przeciw WZW B nie zwiększa ryzyka wystąpienia SM. Jednak gdy przeanalizowano poszczególne rodzaje szczepionek przeciw WZW B, wykazano nieznaczną dodatnią korelację pomiędzy występowaniem schorzeń demielinizacyjnych a szczepieniem z użyciem Engerixu B. Autorzy pracy zastrzegają jednak, że ich wyniki nie mogą być traktowane jako dowód związku preparatu Engerix B z SM i konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań dotyczących tego zagadnienia [27]. Wykluczenie niekorzystnego wpływu szczepień przeciwko grypie u pacjentów z MS [28] ma szczególne znaczenie ze względu na potrzebę corocznych szczepień i wykazanie większego ryzyka zaostrzenia SM w przebiegu zakażenia wirusami grypy niż szczepienia [29]. Oprócz SM wykazano brak związku między szczepieniami a innymi chorobami demielinizacyjnymi OUN. W kontrolowanym badaniu w USA przeanalizowano 440 przypadków zachorowań na SM i zapalenie nerwu wzrokowego z 950 przypadkami z grupy kontrolnej dobranych pod względem płci i daty urodzenia. Nie wykazano zwiększonego ryzyka zachorowania w związku z przebytymi szczepieniami przeciwko WZW B, grypie, tężcowi, odrze lub różyczce [26].

Szczepienia a zespół Guillaina-Barrégo

Wyniki prospektywnego, wielośrodkowego badania z randomizacją, którego celem było ustalenie aktualnych przyczyn zespołu Guillaina-Barrégo (*Guillain-Barré syndrome* – GBS) u dzieci zaprzeczają istotnej roli szczepień w indukowaniu GBS. Badanie zostało przeprowadzone w krajach niemieckojęzycznych, z zastosowaniem zaawansowanych i wiarygodnych metod diagnostycznych pozwalających na rozpoznanie zakażeń wywołanych przez trzy bakterie i 18 różnych wirusów. Przyczynę zachorowania ustalono u 46 z 84 (55%) włączonych do badania – zakażenie wirusami Cocksackie (15%), *Chlamydo-phila pneumoniae* (8%), zakażenie wirusem CMV (7%), *Mycoplasma pneumoniae* (7%) i *Campylobacter jejuni* (7%). Ośmiorgo dzieci zostało zaszczepionych w ciągu 6 tyg. poprzedzających rozpoznanie GBS. U sześciorga spośród nich obserwowano objawy przeziębienia, co wskazywało na inną możliwą etiologię niż szczepienie. U jednego dziecka GBS ujawnił się bardzo szybko po szczepieniu, co podważa znaczenie szczepienia jako przyczyny GBS [30]. Z publikacji podsumowującej 15 lat obserwacji występowania GBS w Wielkiej Brytanii wynika, że względne ryzyko ujawnienia się objawów klinicznych w 90 dni po szczepieniu przeciwko grypie wynosi 0,76 (95% CI: 0,41; 1,40), natomiast względne ryzyko ujawnienia się objawów klinicznych GBS w 90 dni po przebyciu choroby grypopodobnej wyniosło 7,35 (95% CI: 4,36; 12,38). Było ono więc 10 razy większe i największe w przeciągu 30 dni od zachorowania – 16,64, (95% CI: 9,37; 29,54) [31].

Zespół hipotoniczno-hiporeaktywny po podaniu szczepionki przeciwkrztuścowej

Jednym z poważniejszych NOP związanych z podaniem szczepionki przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi jest zespół hipotoniczno-hiporeaktywny (*hypotonic-hyporesponsive episode* – HHE). Kryteria rozpoznawania HHE są następujące:

- bezwładność lub zmniejszenie napięcia mięśniowego;
- zmniejszona i osłabiona reakcja na bodźce zewnętrzne;
- zaburzenie zabarwienia skóry (bładość lub sinica);
- wiek poniżej 10 lat;
- nagły początek objawu w ciągu 2 dób od zaszczepienia;
- czas trwania od minuty do 2 dób [32].

Zespół hipotoniczno-hiporeaktywny jest związany głównie z zastosowaniem pełnokomórkowej szczepionki przeciwkrztuścowej (wP). Zamiana preparatu z komponentą wP na szczepionkę acelularną (aP) znacznie redukuje ryzyko wystąpienia HHE. Dowodzą tego badania przeprowadzone w Kanadzie – powszechne zastąpienie szczepionek ze składnikiem wP preparatami bezkomórkowymi podawanymi w ramach szczepień obowiązkowych od roku 1997–1998 było związane ze zmniejszeniem częstości występowania HHE o 60–67% [33]. Polski Program Szczepień Ochronnych przewiduje stosowanie bezpłatnej szczepionki acelularnej jedynie w wybranych grupach ryzyka. Częstość występowania HHE po podaniu wP szacuje się na ok. 1/1750 dawek szczepionki [34]. Częstość występowania HHE po szczepionkach acelularnych nie różni się od placebo.

Bezpieczeństwo stosowania szczepionek skojarzonych

W ostatnich latach coraz popularniejsze stają się szczepionki wieloskładnikowe, uodparniające przeciwko kilku chorobom jednocześnie. Chociaż niektóre szczepionki skojarzone były powszechnie używane od wielu dziesięcioleci (np. szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi – DT/DTP), to wprowadzenie szczepionek pięcio- i sześciowalentnych DTaP-IPV + Hib (+ HBV) wywołało obawy, że zawierają zbyt dużo składników i tym samym osłabiają bądź „przytłaczają” układ odpornościowy. Tymczasem nowoczesne szczepionki wysoko skojarzone zawierają znacznie mniej antygenów (białek i polisacharydów) niż tradycyjne preparaty stosowane w przeszłości, co widać szczególnie wyraźnie na przykładzie komponenty przeciwkrztuścowej. Tradycyjne szczepionki pełnokomórkowe zawierają nawet 3000 antygenów krztuśca, podczas gdy szczepionki acelularne oparte są jedynie na 1–5 najważniejszych dla wytworzenia odporności białkach [35]. Jednocześnie substancje immunogenne zawarte w szczepionkach stanowią jedynie minimalny ułamek ilości antygenów, z którymi dziecko spotyka się w trakcie całego życia. Żadne aktualne badania nie potwierdzają hipotezy, że szczepionki wysoko skojarzone mają negatywny wpływ na układ immunolo-

giczny. Co więcej – wykazano, że noworodki (również urodzone przedwcześnie), niemowlęta i małe dzieci mają doskonałą zdolność do wytwarzania odpowiedzi T-zależnej, a więc dobrze odpowiadają na antygeny białkowe, jak również sprzężone z białkiem polisacharydy (szczepionki skoniugowane) [36]. Liczne korzyści związane ze stosowaniem szczepionek skojarzonych upoważniają do powszechnego ich stosowania i zastępowania nimi szczepionek monowalentnych.

Podsumowanie

Zagadnienie bezpieczeństwa szczepień budzi w opinii publicznej szczególne emocje. Nawet najlepiej udokumentowane i naukowo poprawne twierdzenia o bezpieczeństwie szczepień tracą siłę wymowy w porównaniu z emocjonalnym wywiadem zrozpaczonej matki w popularnym telewizyjnym programie lub wydrukowanym na pierwszej stronie tabloidu, oskarżającej szczepienie o śmierć dziecka bądź wywołanie jego choroby. W niniejszym artykule przedstawiono najczęściej poruszane przez pacjentów zagadnienia związane ze stosowaniem szczepień. Lekarze powinni być przygotowani do rozmowy z rodzicami, a w dyskusji posługiwać się danymi naukowymi pozyskanymi z wiarygodnych źródeł. Należy zwrócić uwagę, że szczepienia nie wiążą się ze wzrostem częstości występowania autyzmu, SM i szeregu innych schorzeń, co sugerują przeciwnicy szczepień. Hipotezy te nie znalazły potwierdzenia w wynikach badań klinicznych, w których zastosowano prawidłową metodologię porównania ryzyka zachorowania wśród osób szczepionych i nieszczepionych lub historii szczepień osób zdrowych oraz chorych. Wykazały to analizy niezależnych badaczy, których wnioski opublikowano w renomowanych czasopismach naukowych. Wyniki są zgodne – nie ma podstaw, aby twierdzić, że szczepienia zwiększają ryzyko wystąpienia takich chorób, jak autyzm czy SM. Problemem pozostaje nieustalona przyczyna takich chorób. Występują one w populacji bez związku przyczynowego ze szczepieniami, jednak podczas szczepień w populacji mogą się przypadkowo ujawniać w krótkim czasie po szczepieniu, co stwarza wrażenie pozornego związku przyczynowo-skutkowego. Takie wydarzenia są gorliwie wykorzystywane przez przeciwników szczepień jako dowody na ich hipotetyczną szkodliwość.

Piśmiennictwo

1. Pioreschi P. A History of Medicine. Vol. 1. 2002; 49-55.
2. Zhou W, Pool V, Iskander JK, et al. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) – United States, 1991-2001. MMWR Surveill Summ 2003; 52: 1-24.
3. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet 1998; 351: 637-41.
4. Heathcock R, Watts C. Measles outbreaks in London, United Kingdom – a preliminary report. Euro Surveill 2008; 13: 18829.
5. Orenstein WA, Strebel PM, Papania M, et al. Measles eradication: is it in our future? Am J Public Health 2000; 90: 1521-5.

6. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 456-61.
7. Institute of Medicine (US) Immunization Safety Review Committee: Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. National Academies Press; 2004.
8. Eggertson L. Lancet retracts 12-year-old article linking autism to MMR vaccines. *CMAJ* 2010; 182: E199-200.
9. Retraction-Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 2010; 375: 445.
10. Meikle J, Boseley S. MMR row doctor Andrew Wakefield struck off register. <http://www.guardian.co.uk/society/2010/may/24/mmr-doctor-andrew-wakefield-struck-off>. The Guardian, 24.05.2010.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 563-5.
12. Kimmel SR. Vaccine adverse events: separating myth from reality. *Am Fam Physician* 2002; 66: 2113-20.
13. Schultz S. Does thimerosal or other mercury exposure increase the risk for autism? A review of current literature. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2010; 70: 187-95.
14. Meeting of Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 18-19 June 2008. *Wkly Epidemiol Rec* 2008; 83: 287-92.
15. D'Errico S, Neri M, Riezzo I, et al. Beta-tryptase and quantitative mast-cell increase in a sudden infant death following hexavalent immunization. *Forensic Sci Int* 2008; 179: e25-9.
16. von Kries R. Comment on B. Zinka, et al., Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination. *Vaccine* 2006; 24: 5783-4; author reply 5785-6.
17. Vennemann MM, Butterfass-Bahloul T, Jorch G, et al. Sudden infant death syndrome: no increased risk after immunisation. *Vaccine* 2007; 25: 336-40.
18. Fleming PJ, Blair PS, Platt MW, et al. The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study. *BMJ* 2001; 322: 822.
19. Jonville-Béra AP, Autret-Leca E, Barbeillon F, et al. Sudden unexpected death in infants under 3 months of age and vaccination status – a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 271-6.
20. Vennemann MM, Höffgen M, Bajanowski T, et al. Do immunisations reduce the risk for SIDS? A meta-analysis. *Vaccine* 2007; 25: 4875-9.
21. Centers for Disease Control and Prevention Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) and Vaccines. <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Concerns/sids.html>.
22. Heininger U, Stehr K, Schmidt-Schlöpfer G, et al. Bordetella pertussis infections and sudden unexpected deaths in children. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 551-3.
23. Herroelen L, de Keyser J, Ebinger G. Central-nervous-system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 1991; 338: 1174-5.
24. Touzé E, Gout O, Verdier-Taillefer MH, et al. [The first episode of central nervous system demyelination and hepatitis B virus vaccination]. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156: 242-6.
25. Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000; 355: 549-50.
26. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003; 60: 504-9.
27. Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology* 2009; 72: 873-80.
28. Miller AE, Morgante LA, Buchwald LY, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 48: 312-4.
29. De Keyser J, Zwanikken C, Boon M. Effects of influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1998; 159: 51-3.
30. Schessl J, Luther B, Kirschner J, et al. Infections and vaccinations preceding childhood Guillain-Barré syndrome: a prospective study. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 605-12.
31. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 382-8.
32. Braun MM, Terracciano G, Salive ME, et al. Report of a US public health service workshop on hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) after pertussis immunization. *Pediatrics* 1998; 102: e52.
33. Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL, et al. Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT. *Pediatrics* 2003; 112: e348.
34. Czajka H, Wysocki J. Zespół hipotoniczno-hiporeaktywny (HHE) po zastosowaniu skojarzonej, pełnokomórkowej szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTPw). *Neurol Neurochir Pol* 2004; 38 (Supl. 1): S17-S24.
35. Szenborn L, Wysocki J. Szczepionki i szczepienia przeciwko krztuścowi. *Medycyna Praktyczna* 2010; wydanie specjalne: 35-42.
36. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 2002; 109: 124-9.

dr n. med. Agnieszka Matkowska-Kocjan

Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych

Akademii Medycznej we Wrocławiu

kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Leszek Szenborn

prof. dr hab. n. med. Leszek Szenborn

kierownik Katedry i Kliniki Pediatrii i Chorób Infekcyjnych

Akademii Medycznej we Wrocławiu