

Analiza występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych w Polsce w latach 2003-2012

Analysis of adverse events following immunisation in Poland between 2003-2012

MAGDALENA KOPERNY, MAŁGORZATA BAŁA, KATARZYNA BANDOŁA, MICHAŁ SEWERYN, JACEK ŻAK

Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Krakowie

Wstęp. Szczepienia stanowią obecnie najefektywniejszą metodę zapobiegania chorobom zakaźnym, ale jak każdy preparat farmakologiczny mogą wywoływać niepożądane reakcje. Celem niniejszego artykułu była ocena częstości i analiza rodzaju występujących niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) w Polsce.

Materiał i metody. Analizę występowania NOP w Polsce przeprowadzono w oparciu o dane Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego-PZH w latach 2003-2012.

Wyniki. Liczba zarejestrowanych NOP ogółem w analizowanych latach wzrastała (2003 r. – 521, a w 2012 r. – 1500), ale od 2008 r. utrzymuje się na poziomie około 1000 przypadków rocznie. W analizowanym okresie 2003-2012 nie zarejestrowano ani jednego zgonu, który mógłby być wynikiem wystąpienia NOP. Liczba ciężkich NOP stanowi niewielki odsetek spośród wszystkich niepożądanych odczynów i w 2012 r. wyniósł on 0,3%. W 2012 r. preparaty DTP, Infanrix oraz BCG wywołały ponad 48% wszystkich zarejestrowanych NOP i są najbardziej odczynowymi szczepionkami.

Wnioski. W analizowanym okresie obserwuje się wzrost liczby występowania NOP, co jest między innymi wynikiem pojawienia się nowych szczepionek na rynku farmaceutycznym. Ciężkie i poważne NOP stanowią niewielki odsetek spośród wszystkich zarejestrowanych reakcji niepożądanych. Do najbardziej reakto-gennych szczepionek w omawianym okresie niezmiennie należą szczepionki DTP, Infanrix oraz BCG.

Słowa kluczowe: niepożądane odczyny poszczepienne, szczepienia, analiza

Introduction. Vaccination is a highly effective method of preventing infectious diseases. However, vaccines like other drugs may have adverse effects following immunization (AEFI). The purpose of the study was to evaluate the frequency and type of AEFI in Poland.

Material & Methods. The analysis of AEFI in Poland was based on the data collected from the National Institute of Public Health-PZH for 2003-2012.

Results. In the analyzed period the number of registered AEFI increased (521 in 2003 and 1500 in 2012). Since 2008 the number of AEFI has been around 1,000 cases per year. Between 2003-2012 no deaths connected with vaccinations were noted. The number of serious AEFI represents a small percentage of all adverse events and in 2012 it amounted to 0.3%. In 2012 most frequently, AEFI occurred after the use of DTP, Infanrix and BCG vaccines (48% of all registered AEFI).

Conclusions. Between 2003-2012 we have observed an increased incidence of AEFI, due to the introduction of new vaccines to the pharmaceutical market. Severe and serious nop represent a small number of all registered adverse reactions. DTP, Infanrix and BCG are among the most reactogenic vaccines.

Key words: adverse events following immunization, vaccination, analysis

© *Probl Hig Epidemiol* 2014, 95(3): 609-615

www.phie.pl

Nadesłano: 20.06.2014

Zakwalifikowano do druku: 23.06.2014

Adres do korespondencji / Address for correspondence

mgr Magdalena Koperny

Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Krakowie

ul. Prądnicka 76 31-202 Kraków

tel. 12 25 49 429, m.koperny@wsse.krakow.pl

Wykaz skrótów

BCG – *Bacillus Calmette-Guérin*, szczepionka przeciw gruźlicy

DTP – szczepionka błoniczo-tężcowo-krztuścowa

GACVS – *Global Advisory Committee on Vaccine Safety*, Komitet Doradczy ds. Bezpieczeństwa Szczepień

IPV – szczepionka inaktywowana przeciwko poliomyelitis

NIZP-PZH – Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-Państwowy Zakład Higieny

NOP – niepożądany odczyn poszczepienny

OPV – żywa szczepionka przeciwko poliomyelitis

WHO – *World Health Organization*, Światowa Organizacja Zdrowia

Wstęp

Szczepionki są szczególnymi preparatami, które muszą spełniać szereg rygorystycznych wymogów, aby mogły zostać dopuszczone do obrotu. Jednak osobnicza reakcja na daną szczepionkę jest zindywidualizowana [1]. Szczepionki mogą wywoływać

niepożądane odczyny poszczepienne (NOP) będące medycznymi objawami czasowo związanymi ze szczepieniem, które mogą być spowodowane działaniem szczepionki, współwystępowaniem objawów lub chorób u szczepionego pacjenta lub też błędem podczas podania szczepionki. Część z NOP może mieć przebieg łagodny, ale mogą również wystąpić odczyny ciężkie i poważne [2]. Zasady zgłaszania i kryteria klasyfikacji odczynów poszczepiennych w Polsce są uregulowane między innymi Ustawą z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (tekst jednolity z dnia 19 kwietnia 2013 r. Dz. U. z 2013 r., poz. 947) oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2010 r. w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz kryteriów ich rozpoznawania [4, 5]. Państwowa Inspekcja Sanitarna prowadzi rejestr zgłoszeń NOP z terenu powiatów oraz województw. Rejestr NOP prowadzi również Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH). Informacja o wystąpieniu NOP przekazywana jest ponadto do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Głównego Inspektoratu Sanitarnego i Wojewódzkich Inspektoratów Farmaceutycznych. Na szczeblu międzynarodowym funkcjonuje powołany przez WHO Komitet Doradczy ds. Bezpieczeństwa Szczepień (*Global Advisory Committee on Vaccine Safety* – GACVS), którego zadaniem jest ocena bezpieczeństwa szczepień w oparciu o naukowe doniesienia oraz dane epidemiologiczne.

Monitorowanie występowania NOP pozwala na zebranie informacji o bezpieczeństwie danego preparatu, jak i dostarcza wiedzy pomocnej w formułowaniu innowacyjnych, skutecznych szczepionek oraz wspomaga efektywne prowadzenie polityki szczepień. Obowiązujący w Polsce bierny nadzór nad zgłoszeniami NOP ma on swoje ograniczenia. Choć jest najczęściej stosowany w wielu krajach europejskich, gdyż charakteryzuje się niskimi kosztami, to w znacznej mierze zależy od odpowiedzialności i profesjonalizmu personelu medycznego, zgłaszającego przypadki odczynów poszczepiennych [5]. System ten opiera się również na czujności i świadomości opiekunów dziecka, gdyż do części NOP może dojść po kilku, a nawet kilkudziesięciu godzinach od podania preparatu szczepionkowego.

Cel badań

Analiza liczby oraz częstości występowania NOP w Polsce z uwzględnieniem charakteru odczynu poszczepiennego w latach 2003-2012, a także ocena rodzaju odczynów poszczepiennych występujących po podaniu wybranych preparatów szczepionkowych.

Metodyka

Do analizy występowania NOP wykorzystano dane z rejestru prowadzonego przez NIZP-PZH w latach 2003-2012. Szczegółowej analizie poddano NOP po szczepieniu przeciwko gruźlicy oraz błonicy, tężcowi i krztuścowi. W kwalifikacji rodzajów NOP posłużono się dwoma klasyfikacjami:

1. klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), według której:
 - odczyn poważny to taki, którego skutkiem jest zgon, znaczny uszczerbek na zdrowiu, stan bezpośredniego zagrożenia życia lub konieczność hospitalizacji lub też przedłużenie pobytu osoby hospitalizowanej w szpitalu,
 - odczyn ciężki – nie stanowi zagrożenia dla życia, ale jest wynikiem znacznego nasilenia niepożądanych objawów, np. wysoka gorączka czy duży obrzęk kończyny; objawy te nie zagrażają życiu, nie prowadzą do trwałego kalectwa, nie jest również w przypadku ich wystąpienia konieczna hospitalizacja ratująca życie [3].
2. klasyfikacją zgodną z cyt. wyżej rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2010 r. (klasyfikacja NIZP-PZH), wg której:
 - ciężki NOP musi spełnić jedno z trzech kryteriów: pacjent wymaga hospitalizacji w celu ratowania zdrowia lub życia, niepożądana reakcja kończy się zgonem lub prowadzi do trwałego uszczerbku w sprawności fizycznej lub umysłowej [4],
 - poważny NOP – odpowiada ciężkiemu NOP z definicji WHO,
 - odczyn łagodny, który nie ma szczególnie dużego nasilenia, a charakteryzuje się miejscowym obrzękiem kończyny, silnym miejscowym zaczerwienieniem oraz gorączką.

Wyniki

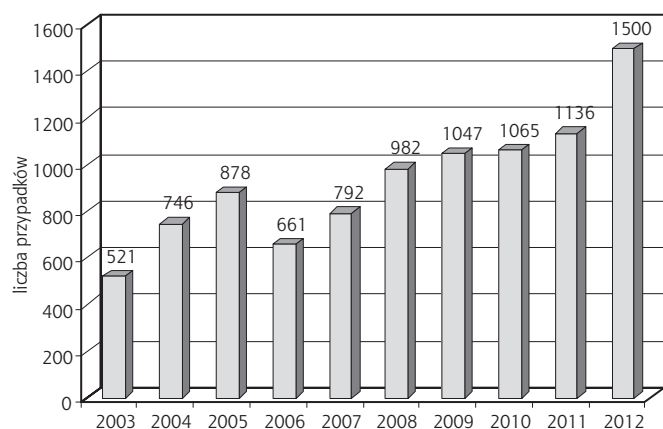
W analizowanym okresie daje się zauważyć wyraźną tendencją rosnącą liczby wszystkich zgłoszonych przypadków NOP (ryc. 1).

Liczba wszystkich odczynów poszczepiennych w analizowanych latach utrzymywała się na poziomie średnio 1000 przypadków rocznie, a odsetek ciężkich i poważnych NOP spośród wszystkich rejestrowanych był niewielki (tab. I).

Według klasyfikacji NIZP-PZH spośród wszystkich NOP wzrastał zarówno odsetek odczynów ciężkich, jak i poważnych (tab. I). Dla porównania według klasyfikacji WHO podanej przez NIZP-PZH, odnotowano więcej ciężkich reakcji poszczepiennych, ale ich odsetek wśród wszystkich odczynów spadał, natomiast mniej było odczynów poważnych, a ich odsetek do 2011 r. wzrastał (tab. I).

Analizując objawy niepożądane, które wystąpiły po podaniu preparatów szczepionkowych (z wyłączeniem NOP po BCG) na przestrzeni omawianego okresu, najczęściej odnotowano odczynów ogólnych i były to: gorączka, reakcje alergiczne oraz nieukożony płacz. Znaczną część stanowiły odczyny miejscowe, w tym najczęściej zmiany skórne o średnicy powyżej

10 cm oraz odczyny utrzymujące się dłużej niż 3 dni. Pozostałe, takie jak odczyny węzłowe, wykraczające poza staw, drgawki, czy epizody hipotensyjno-hiporeaktywne rejestrowano w liczbie kilku do kilkunastu rocznie. Poniżej przedstawiono szczegółową analizę wybranych reakcji poszczepiennych oraz preparatów szczepionkowych (tab. II).



Ryc. 1. Liczba wszystkich zarejestrowanych przypadków NOP w Polsce w latach 2003-2012

Fig. 1. Number of all reported adverse events following immunization (AEFI) in Poland between 2003-2012

Źródło: biuletyny roczne „Szczepienia ochronne w Polsce” NIZP-PZH-Zakład Epidemiologii i GIS-Departament Zapobiegania oraz Zwalczenia Zakażeń i Chorób Zakaźnych

Odsetek zaszczepionych osób w analizowanym okresie był względnie stały i wynosił około 95%. Biorąc pod uwagę liczbę NOP zaobserwowano systematyczny wzrost zarejestrowanych przypadków. W 2012 r. było ich blisko trzykrotnie więcej, niż w 2003 r. (521 przypadków w 2003 r. i 1500 w 2012 r.). W analizowanym okresie 2003-2012 nie zarejestrowano ani jednego zgonu, który mógłby być wynikiem wystąpienia NOP, natomiast w 2005 r. wystąpiły 2 przypadki posocznicy (jeden po szczepionce Infanrix oraz jeden po DTP), a w 2012 r. 2 przypadki wstrząsu anafilaktycznego po szczepionce Vaxigrip i Euvax B.

Zmiany w liczbie NOP związane są między innymi ze wzrostem liczby preparatów dostępnych na rynku w analizowanych latach, co zaprezentowano na ryc. 2. W 2003 r. raport PZH przedstawiał liczbę NOP, które wystąpiły u dzieci po 21 preparatach; ponad połowa z nich jest dostępna na rynku i analizowana do dziś. Jednocześnie praktycznie co roku pojawiają

Tabela I. Liczba przypadków NOP wg klasyfikacji NIZP-PZH i WHO w latach 2008-2012 w Polsce
Table I. Number of AEFI by NIZP-PZH and WHO classifications in Poland between 2008-2012

Rok	Klasyfikacja NOP wg NIZP-PZH			Klasyfikacja NOP wg WHO		
	ciężkie	poważne	łagodne	ciężkie	poważne	łagodne
2008	1 (0,1%)	34 (3,5%)	947 (96,4%)	296(30,1%)	9 (0,9%)	677 (68,9%)
2009	5 (0,5%)	59 (5,6%)	983 (93,9%)	303(28,9%)	11 (1,1%)	733 (70%)
2010	4 (0,4%)	78 (7,3%)	983 (92,3%)	282(26,5%)	21 (2%)	762 (71,5%)
2011	8 (0,7%)	91 (8%)	1037(91,3%)	266(23,4%)	32 (2,8%)	838 (72,8%)
2012	4 (0,3%)	86 (5,7%)	1410 (94%)	367(24,5%)	26(1,7%)	1107(73,8%)

Źródło: biuletyny roczne „Szczepienia ochronne w Polsce” NIZP-PZH – Zakład Epidemiologii i GIS – Departament Zapobiegania oraz Zwalczenia Zakażeń i Chorób Zakaźnych.

Tabela II. Liczba przypadków wybranych NOP według ich charakteru w latach 2003-2012 w Polsce
Table II. Number of selected AEFI in Poland, between 2003-2012

Charakter NOP	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
odczyny do 10 cm	40	39	25	42	65	104	99	99	301	485
odczyny powyżej 10 cm	44	84	134	122	191	269	260	284	218	254
odczyny wykraczające poza staw	17	43	42	41	43	60	57	78	68	89
odczyny utrzymujące się ponad 3 dni	bd	bd	98	77	109	176	136	168	162	181
odczyny węzłowe	17	22	33	41	49	45	54	48	53	61
odczyny gorączkowe	99	229	215	192	273	300	327	341	341	435
drgawki	29	45	34	24	38	38	53	34	34	60
odczyny alergiczne ogółem	26	55	65	37	67	69	87	115	115	132
ciągły płacz	52	89	127	108	142	164	161	106	106	165
epizod hipotensyjno-hiporeaktywny	32	59	70	46	68	76	70	69	69	65
wymioty	bd	bd	bd	12	30	18	31	38	38	61

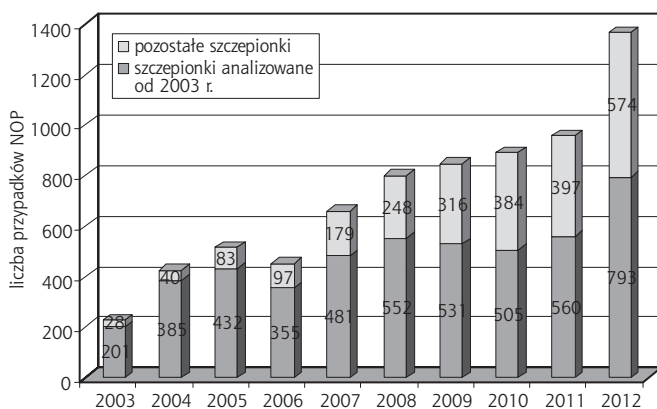
bd – brak danych/nie raportowano takich objawów

Źródło: biuletyny roczne „Szczepienia ochronne w Polsce” NIZP-PZH – Zakład Epidemiologii i GIS – Departament Zapobiegania oraz Zwalczenia Zakażeń i Chorób Zakaźnych.

się nowe szczepionki, co zwiększa liczbę preparatów po których mogą wystąpić odczyny poszczepienne. Przykładowo w 2003 r. po 20 produktach szczepionkowych (za wyjątkiem BCG, która analizowana jest odrębnie) zarejestrowano 99 odczynów gorączkowych, natomiast w 2011 r. rejestr obejmował 36 szczepionek i zanotowano 435 odczynów gorączkowych. Rozważając wyłącznie szczepionki, po których NOP rejestrowane są od 2003 r. (ACT-HIB, DT, DTP, Euvax B, Infanrix, MMR II, Pneumo-23, Priorix, T, Td, Tripacel, Vaxigrip) można zaobserwować ogólny wzrost ich liczby, a w odniesieniu do pojedynczych szczepionek niewielkie wahania w częstości występowania reakcji niepożądanych. Jednak obok ogólnego wzrostu liczby NOP po preparatach dostępnych od 2003 r. znacząco wzrasta liczba NOP po nowych szczepionkach (ryc. 2).

Względnie na stałym poziomie w analizowanym okresie występują odczyny poszczepienne między innymi po szczepionce DT, Euvax II, Pneumo-23 oraz Vaxigrip, dla których rejestruje się kilka przypadków NOP na rok. Analogiczna sytuacja dotyczy szczepionki Priorix oraz MMR II, gdzie liczba reakcji poszczepiennych jest względnie przewidywalna i obserwuje się głównie odczyny o charakterze ogólnym. Od 2003 r. znaczny wzrost przypadków NOP nastąpił w odniesieniu do szczepionki ACT-HIB (w 2003 r. 2 przypadki, a w 2012 r. – 63), DTP (blisko 2-krotny wzrost) oraz Infanrix (w 2003 r. – 5 przypadków, a w 2012 r. – 224).

W 2012 r. preparatami szczepionkowymi, po podaniu których zgłoszono najwięcej NOP, były: preparat DTP, Infanrix, będąca szczepionką przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi oraz BCG. Łącznie preparaty te



Ryc. 2. Liczba przypadków NOP w podziale na preparaty szczepionkowe stosowane od 2003 r. oraz pozostałe w poszczególnych latach z wyłączeniem szczepionki BCG

Fig. 2. Number of AEFI of vaccine available from 2003 without BCG vaccine

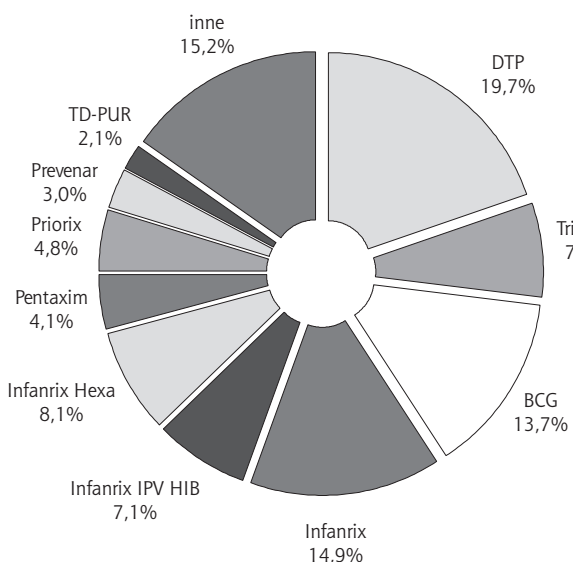
* preparaty szczepionkowe dostępne od 2003 r. do 2012 r. (ACT-HIB, DT, DTP, Euvax B, Infanrix, MMR II, Pneumo-23, Priorix, T, Td, Tripacel, Vaxigrip); pozostałe szczepionki to preparaty nowe, które systematycznie pojawiały się na rynku w poszczególnych latach

spowodowały blisko połowę wszystkich zarejestrowanych niepożądanych odczynów (ryc. 3).

Spośród wszystkich szczepionek dostępnych w Polsce jedną z najbardziej reaktogennych jest szczepionka przeciw gruźlicy (BCG). W przypadku szczepienia tą żywą szczepionką bakteryjną mogą wystąpić prawidłowe odczyny poszczepienne, które niekiedy sprawiają kłopot w różnicowaniu ich od odczynów klasyfikowanych jako niepożądane. Spośród zgłoszonych NOP po szczepieniu BCG od 2003 r. najczęściej odnotowywano powiększenie okolicznych węzłów chłonnych. Pozostałe reakcje, które występowały z mniejszą częstością, to krostka ropna, ropień podskórny oraz poronny fenomen Kocha, jednakże w latach 2007-2010 nie odnotowano ani jednego przypadku jego wystąpienia, a w 2012 r. tylko dwa przypadki (ryc. 4).

Wielkość populacji szczepionej przeciwko gruźlicy w omawianych latach ulegała niewielkim wahaniom, jednakże wykazywała trend wzrastający. Natomiast liczba rejestrowanych NOP w tym czasie zmniejszała się. Blisko 1,5-krotny spadek reakcji niepożądanych odnotowano w 2012 r. w stosunku do zarejestrowanych przypadków w latach 2003-2005 (w latach 2003-2005 odsetek NOP wynosił odpowiednio 0,09%, 0,10% i 0,11%) (ryc. 5).

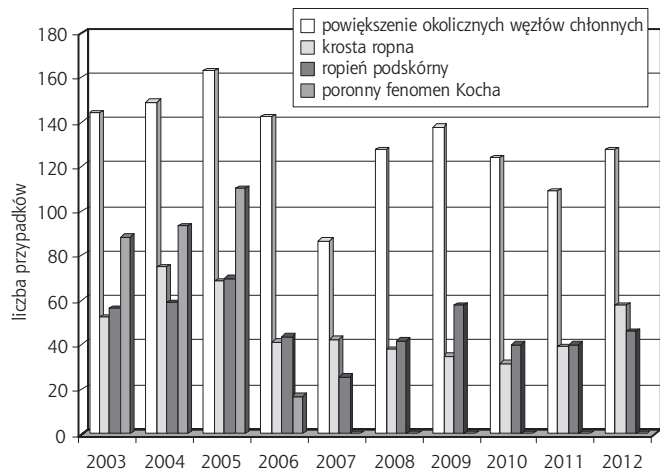
We wszystkich analizowanych latach po szczepionce przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi – DTP najczęściej rejestrowano występowanie gorączki (średnio 99 przypadków rocznie). Innym częstym



Ryc. 3. Odsetek przypadków NOP zgłoszonych po podaniu poszczególnych preparatów szczepionkowych w Polsce w 2012 r.

Fig. 3. Percentage of AEFI after application of individual vaccines in Poland in 2012

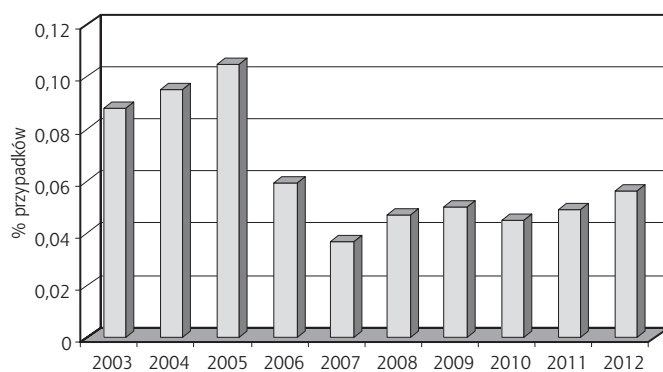
Źródło: biuletyny roczne „Szczepienia ochronne w Polsce” NIZP-PZH – Zakład Epidemiologii i GIS – Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych



Ryc. 4. Najczęstsze NOP po podaniu preparatu szczepionkowego BCG w Polsce w latach 2003-2012

Fig. 4. Most frequent AEFI after BCG vaccination in Poland, between 2003-2012

Źródło: biuletyny roczne „Szczepienia ochronne w Polsce” NIZP-PZH – Zakład Epidemiologii i GIS – Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych



Ryc. 5. Odsetek NOP spośród liczby osób zaszczepionych szczepionką BCG w Polsce w latach 2003-2012

Fig. 5. Percentage of AEFI after BCG in vaccinated population in Poland, between 2003-2012

Źródło: biuletyny roczne „Szczepienia ochronne w Polsce” NIZP-PZH – Zakład Epidemiologii i GIS – Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych

objawem był ciągły płacz, który średnio rejestrowano na poziomie 87 przypadków/rok. Łącznie odczynów ogólnych odnotowano więcej niż odczynów miejscowych ogółem. Rocznie występowało średnio 215 objawów odczynów ogólnych, natomiast odczynów miejscowych średnio 86 (tab. III).

Liczba przypadków NOP po szczepieniu Tripacel na przestrzeni analizowanych lat była bardzo zróżnicowana, jednakże od 2003 r. obserwowano bardzo wyraźny trend wzrastający. Do najczęstszych objawów niepożądanych należały odczyny miejscowe o średnicy powyżej 10 cm, średnio 56 przypadków/rok, a także odczyny utrzymujące się ponad 3 dni oraz gorączka (tab. IV). W 2012 r. raportowano znacznie mniej poszczególnych odczynów po tej szczepionce, niż

w latach ubiegłych, natomiast znaczny wzrost zgłaszanych NOP odnotowano w przypadku szczepienia preparatem Infanrix co spowodowało, że szczepionka ta w 2012 r. obok szczepienia BCG i DTP była jedną z trzech najbardziej reakto-gennych.

Dyskusja

Prawidłowy, efektywny i sprawny system monitorowania odczynów poszczepiennych pozwala na kreowanie polityki szczepień ochronnych w oparciu o najskuteczniejsze preparaty, w tym o możliwie małej reakto-genności. Występowanie reakcji niepożądanych po szczepieniu, wiąże się bardzo często z negatywnym odbiorem społecznym i jest orężem w rękach ruchów antyszczepionkowych. Jednakże niniejsza analiza pokazuje, że ryzyko ich wystąpienia jest minimalne, a negatywne efekty zdrowotne wielokrotnie mniejsze w stosunku do konsekwencji wynikających z wystąpienia choroby zakaźnej. Przykładem efektywności programu szczepień ochronnych w Polsce jest brak zachorowań na chorobę Heinego-Medina dzięki wysokiej wyszczepialności przeciwko niej. Jednakże na świecie nadal występują ogniska endemiczne tej choroby [8, 9] i tym samym ryzyko zawleczenia wirusa do Europy jest realnym zagrożeniem. Utrzymywanie wysokiej wyszczepialności pozwala uniknąć wybuchu epidemii w przypadku, gdyby wirus polio został zawleczony do Polski [7].

W analizowanym okresie lat 2003-2012 w Polsce utrzymywał się trend wzrastający częstości rejestrowania NOP ogółem oraz NOP po szczepieniu Tripacel. W przypadku tej ostatniej szczepionki jest to związane między innymi ze zmianami w klasyfikacji odczynów (np. w latach 2003-2004 nie istniała kategoria odczynów utrzymujących się powyżej 3 dni). W pozostałych przypadkach wzrost może wynikać z kilku aspektów. Może świadczyć o poprawie systemu sprawozdawczości i bardziej skrupulatnym rozpoznawaniu oraz zgłaszaniu NOP przez lekarzy, a także większej świadomości rodziców o możliwości wystąpienia działania niepożądanego po podaniu szczepionki.

Ponadto zmieniał się zakres szczepień oraz pojawiały się na rynku farmaceutycznym nowe innowacyjne preparaty szczepionkowe. Przykładowo w 2003 r. raportowano wystąpienie odczynów po 21 preparatach szczepionkach, w 2011 r. rejestr dotyczył już 37 preparatów, a w 2012 r. analizie poddano 36 szczepionek. Choć obserwuje się systematyczny wzrost liczby NOP po preparatach dostępnych od 2003 r., to znacząco na ogólną liczbę NOP w danym roku wpływa stosowanie nowych szczepionek (ryc. 2). Przykładowo w latach 2003-2011 odnotowano 4-krotny wzrost występowania gorączki jako odczynu poszczepiennego przy pojawieniu się 16 nowych preparatów szczepionkowych. W 2006 r., w porównaniu do 2003 r., analizowano o 12

Tabela III. Najczęstsze NOP po podaniu preparatu szczepionkowego DTP w Polsce w latach 2003-2012
Table III. Most frequent AEFI after DTP vaccination in Poland, between 2003-2012

Rodzaj NOP	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Odczyn do 10 cm	31	19	10	12	15	25	21	19	57	95
Odczyn powyżej 10 cm	23	32	28	22	26	35	33	20	11	15
Odczyn utrzymujące się ponad 3 dni	bd	bd	26	13	25	36	23	20	26	26
Odczyn gorączkowe	69	137	127	93	100	100	82	88	89	106
Drgawki	21	39	24	14	20	17	16	15	11	12
Odczyn alergiczne	15	27	28	6	17	21	18	24	18	24
Ciągły płacz	50	86	113	83	102	107	100	60	67	103
Epizod hypotensyjno-hyporeaktywny	29	49	53	28	39	37	28	19	33	25

Źródło: biuletyny roczne „Szczepienia ochronne w Polsce” NIZP-PZH – Zakład Epidemiologii i GIS – Departament Zapobiegania oraz Zwalczenia Zakażeń i Chorób Zakaźnych

Tabela IV. Najczęstsze NOP po podaniu preparatu szczepionkowego Tripacel w Polsce w latach 2003-2012
Table IV. Most frequent AEFI after Tripacel vaccination in Poland, between 2003-2012

Rodzaj NOP	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Odczyn do 10 cm	1	9	6	4	9	17	17	18	84	50
Odczyn powyżej 10 cm	2	29	41	11	48	73	87	124	103	45
odczyn wykraczające poza staw	0	13	15	5	14	29	28	49	35	20
Odczyn utrzymujące się ponad 3 dni	–	–	28	9	25	45	46	75	64	26
Odczyn gorączkowe	0	21	20	5	14	24	33	44	54	25
Odczyn alergiczne ogółem	1	8	2	4	13	6	10	25	28	20

Źródło: biuletyny roczne „Szczepienia ochronne w Polsce” NIZP-PZH – Zakład Epidemiologii i GIS – Departament Zapobiegania oraz Zwalczenia Zakażeń i Chorób Zakaźnych

produktów szczepionkowych więcej, które wywołały 21% NOP spośród wszystkich reakcji niepożądanych, pozostałe 79% stanowiły działania niepożądane po szczepionkach, dostępnych od 2003 r. Natomiast w 2012 r. 42% zarejestrowanych NOP dotyczyły odczynów po 25 szczepionkach, które systematycznie pojawiały się w latach 2003-2012.

Od kilku lat powszechnie rośnie zainteresowanie szczepionkami przeciw pneumokokom oraz meningokokom. Systematycznie w analizowanym okresie pojawiały się na rynku nowe preparaty wysokoskojarzone, takie jak Infanrix hexa, Pentaxim, Infanrix IPV Hib, zwiększając ogólny odsetek rejestrowanych odczynów niepożądanych. Tym samym wzrost dostępności różnorodnych preparatów spowodował analogiczny wzrost występowania NOP. Ponadto można postawić hipotezę, iż zmiany w odsetku występowania NOP spowodowane są również zmianami poziomu wyszczepialności w omawianym okresie.

Preparaty szczepionkowe, tak jak inne produkty lecznicze, mogą wywołać działania niepożądane. Obserwuje się większą tolerancję i akceptowalność wystąpienia reakcji ubocznych po podaniu powszechnie stosowanych leków, przy zdecydowanie większej niechęci do stosowania preparatów szczepionkowych, które jak powyższa analiza wykazała wywołują tylko u znikomej populacji niepożądane odczyny poszczepienne. Próg społecznej akceptacji dla wystąpienia działań niepożądanych dla szczepionek wynosi 1:1 000 000, podczas gdy dla leków częstość ta jest

większa i szacuje się ją na poziomie 1:1-1:100 [10]. Obecnie w Polsce najbardziej odczynowymi preparatami szczepionkowymi są BCG oraz DTP, co wynika między innymi z faktu, iż zawierają żywe szczepy drobnoustrojów chorobotwórczych. Szczepionka DTaP z acelularnym komponentem wywołuje o wiele mniejszą liczbę działań niepożądanych niż DTwP, co wykazano również w przeglądzie systematycznym opublikowanym w 2013 r., w którym najczęściej występowały NOP po szczepionce DTP (DTwP 3.3-181.1/100 000 vs DTaP 3.5-92.1/100 000 dawek) [11]. Blisko 16% wszystkich odczynów NOP, które wystąpiły w 2011 r. w Polsce, wywołała szczepionka BCG. Pomimo tego odsetek NOP po podaniu szczepionki BCG jest niewielki, co jest związane między innymi ze stosowaniem mniej odczynowego podszczipu brazylijskiego Moreau [12].

Analizując okres ostatnich lat zauważalne są pozytywne zmiany w zakresie poprawy bezpieczeństwa preparatów szczepionkowych stosowanych w ramach powszechnych szczepień ochronnych. Przykładowo pojedyncze szczepionki zastępowane są skojarzonymi, co zmniejsza między innymi liczbę wkłuć, a także zastąpienie w pierwszych dwóch latach życia szczepionki OPV (żywej) przeciw chorobie poliomyelitis szczepionką IPV (inaktywowaną), czy też wprowadzenie szczepionki z acelularnym komponentem krztuścowym. Postęp technologiczny pozwolił na zastępowanie żywych szczepionek atenuowanymi, czy też stosowanie bezpieczniejszych konserwantów, jed-

nakże należy mieć na uwadze, że żadna szczepionka nie jest w 100% skuteczna i nie jest możliwe całkowite wyeliminowanie występowania reakcji niepożądanych, których pojawianie się może być indukowane wieloma czynnikami.

Inną kwestią jest wystąpienie działań niepożądanych z powodu wad w serii preparatu szczepionkowego, co reguluje prawo farmaceutyczne. Kolejnym aspektem pojawienia się NOP są przyczyny związane z niewłaściwym użyciem szczepionki, np. nieodpowiednia kwalifikacja do szczepienia przez lekarza, nieprawidłowo wykonane szczepienie, zastosowanie szczepionki przeterminowanej lub niewłaściwie przechowywanej.

Piśmiennictwo / References

1. Borys D. Rola producenta szczepionek w powstawaniu skutecznych, bezpiecznych i mało odczynowych szczepionek. [w:] Wakcynologia. Magdzik W, Naruszewicz-Lesiuk D, Zieliński A (red). *α-medica*, Bielsko-Biała 2005: 67-73.
2. Mrozek-Budzyn D. Wakcynologia praktyczna. *α-medica*, Bielsko-Biała 2012: 104-109.
3. Zieliński A. Niepożądane odczyny poszczepienne. [w:] Wakcynologia. Magdzik W, Naruszewicz-Lesiuk D, Zieliński A (red). *α-medica*, Bielsko-Biała 2005: 97-101.
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2010 r. w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz kryteriów ich rozpoznawania. Dz.U. z 2010 r., nr 254, poz. 1711.
5. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (tekst jednolity z dnia 19 kwietnia 2013 r.) Dz.U. z 2013 r., poz. 947.
6. Janaszek-Seydlitz W. Bezpieczeństwo szczepionek. [w:] Wakcynologia. Magdzik W, Naruszewicz-Lesiuk D, Zieliński A (red). *α-medica*, Bielsko-Biała 2005.
7. Magdzik W. Choroba Heinego i Medina – porażenie dziecięce – poliomyelitis – polio. Rozkwit i agonia choroby w dwudziestym wieku. *Prz Epidemiol* 2002, 56: 519-30.
8. Lankinen KS, Pastila S, Kilpi T, et al. Vaccinovigilance in Europe – need for timeliness, standardization and resources. *Bulletin WHO*, November 2004, 82 (11).
9. Polio re-emergence in the EU can be prevented, concludes ECDC assessment, 26 September 2013. http://www.ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispForm.aspx?List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&ID=870 (22.10.2013).
10. Annual epidemiological report Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data. ECDC 2012.
11. Guo B, Page A, Wang H, et al. Systematic review of reporting rates of adverse events following immunization: an international comparison of post-marketing surveillance programs with reference to China. *Vaccine* 2013, 31(4): 603-17.
12. Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bull WHO* 1990, 68(1): 93-108.

Wnioski

1. Wzrost liczby niepożądanych odczynów poszczepiennych w latach 2003-2012 w Polsce jest wynikiem wielu czynników, w tym wzrostu liczby preparatów szczepionkowych dostępnych na rynku.
3. Zdecydowana większość odczynów poszczepiennych ma charakter łagodny; ponadto w analizowanym okresie nie zarejestrowano żadnego zgonu będącego wynikiem NOP.
4. W analizowanym okresie spośród wszystkich szczepionek najbardziej odczynowe były preparaty DTP, Tripacel i BCG, a w 2012 r. także szczepionka Infanrix.