

Odra w Polsce – badania seroepidemiologiczne

Wiesława Janaszek-Seydlitz

Zakład Badania Surowic i Szczepionek PZH

Odra jest po ospie prawdziwej i poliomyelitis następną chorobą zakaźną, której możliwość eliminacji a następnie eradykacji jest od szeregu lat realizowana w kolejnych programach przez Światową Organizację Zdrowia i UNICEF. Pomimo ciągłej intensyfikacji szczepień przeciw odrze realizowanych przy użyciu skutecznej, żywej atenuowanej szczepionki, choroba ta nadal stanowi poważny problem zdrowotny na świecie.

Dane ŚOZ. z 2001 r. wykazują, że rocznie z powodu odry umiera na świecie około 745.000 dzieci. Zgony z powodu odry stanowią ponad 40% wszystkich zgonów spowodowanych chorobami wieku dziecięcego zapobieganymi szczepionkami oraz około 10% wszystkich zgonów dzieci w wieku poniżej 5 roku życia, a także 8 z kolei przyczyną zgonów ogółem na świecie. Trzy regiony świata zadeklarowały eliminację odry rodzimej jako cel w zakresie zwalczania chorób zakaźnych na najbliższe lata (Tab. 1).

Tab. 1 Deklaracja eliminacji odry rodzimej w regionach WHO

Region Ameryk	2000 r.
Region Europejski	2007 r.
Region Wsch. M. Śródziemnego	2010 r.

Osiągnięcia Regionu Ameryk wskazują, że jest możliwe nie tylko osiągnięcie ale także utrzymanie przez dłuższy czas przerwania transmisji wirusa odry w populacji.

Nie wiadomo czy zaplanowany na 2007 r. termin eliminacji odry w Regionie Europejskim będzie możliwy do zrealizowania, głównie ze względu na nierównomierny stan zaawansowania w procesie eliminacji różnych krajów tego Regionu. Na spotkaniu Europejskiego Biura Regionalnego ŚOZ, jakie odbyło się w 2001 r. w Kopenhadze, opracowano plan strategiczny osiągnięcia celu, jakim jest przerwanie transmisji wirusa odry oraz potwierdzenie stanu eliminacji we wszystkich 51 krajach Regionu Europejskiego w terminie do 2010 r. Proponowana strategia obejmuje:

- wzmocnienie programów rutynowych szczepień ochronnych czyli osiągnięcie wysokiego odsetka dzieci zaszczepionych dwiema dawkami szczepionki we wszystkich krajach Regionu (> 95%)

- uzupełnienie szczepień w zidentyfikowanych grupach osób wrażliwych na zakażenie wirusem odry,
- przekazanie przez wszystkie kraje informacji do ŚOZ o zachorowaniach i odsetku osób zaszczepionych w okresie 1990-2002,
- zgłaszanie w systemie miesięcznym przypadków odry według wieku i stanu zaszczepienia,
- wzmocnienie sieci laboratoriów potwierdzających przypadki podejrzane jako odra,
- wprowadzenie wymogu genotypowania izolowanych wirusów odry w celu identyfikacji ewentualnych zawleczonych przypadków odry.

ŚOZ ma pomóc krajom Regionu przez organizowanie szkoleń, pomoc w wyposażaniu laboratoriów, tworzenie sieci laboratoriów referencyjnych.

W dążeniu do osiągnięcia eliminacji odry rodzimej w krajach należących do Regionu Europejskiego, ŚOZ zaleca między innymi aby:

- do 2005 roku we wszystkich krajach Regionu została osiągnięta odporność zbiorowiskowa, czyli taki stan uodpornienia populacji, który uniemożliwia transmisję wirusa odry. Aby uzyskać stan odporności zbiorowiskowej należy zredukować odsetki osób wrażliwych w populacji do wyznaczonych przez ŚOZ odpowiednio niskich poziomów i utrzymać taki stan przez następne 2 lata, co powinno doprowadzić do eliminacji odry w 2007 r.

ŚOZ na podstawie opracowanych modeli matematycznych podała minimalne dopuszczalne odsetki osób wrażliwych zmieniające się w poszczególnych grupach wieku i wynoszące: nie więcej niż 15% w grupie dzieci w wieku 1-4 lat, 10% wśród dzieci w wieku 5-9 lat, 5% wśród dzieci w wieku 10-14 lat oraz 5% w każdej kohorcie osób powyżej tego wieku (Tab. 2).

Tab. 2 Zalecany przez WHO limit odsetka osób wrażliwych na zakażenie wirusem odry w populacji według wieku

Grupa wieku (lata)	Odsetek osób wrażliwych
1 – 4	≤ 15%
5 – 9	≤ 10%
10 –14	≤ 5%
> 14	≤ 5%

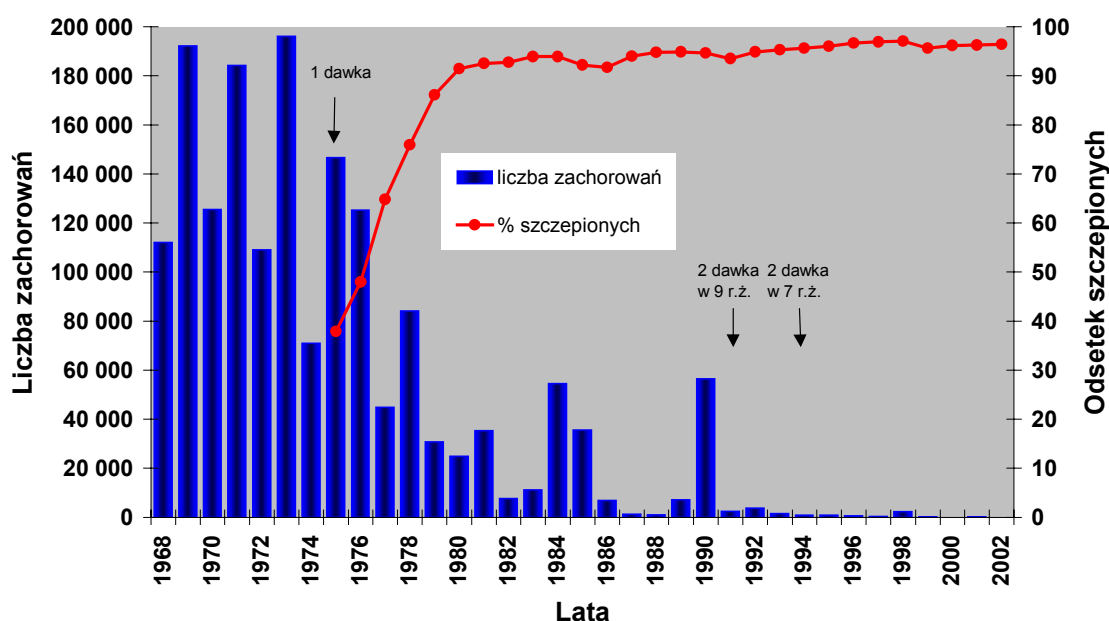
W dążeniu do eliminacji odry niezbędna jest ocena stanu uodpornienia populacji i ciągła kontrola odsetków osób wrażliwych w poszczególnych grupach wieku.

Wpływ szczepień ochronnych na sytuację epidemiologiczną odry w Polsce.

Stosowana w Polsce od 1975 roku w masowych szczepieniach szczepionka przeciw odrze spowodowała spadek liczby zachorowań między rokiem 1974 a 2002 o ponad 99,9%.

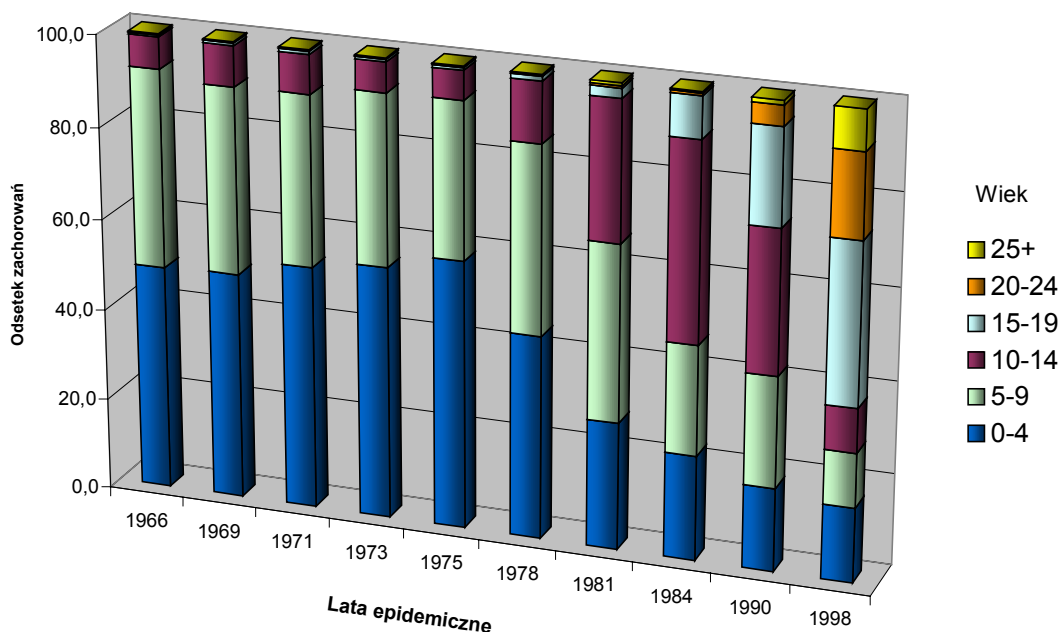
Zostały także, w zasadzie, wyeliminowane zgony spowodowane odrą lub towarzyszącymi jej powikłaniami. Od 1992 r. do 2003 r. odnotowano tylko jeden zgon z powodu odry, w roku 1998 podczas ostatniej epidemii wyrównawczej. Obserwuje się również stopniowy zanik charakterystycznej dla odry okresowości zachorowań.

Kolejne epidemie są coraz mniejsze pod względem zasięgu jak i liczby zgłaszanych przypadków i pojawiają się w coraz dłuższych odstępach czasu. Ostatnia epidemia wyrównawcza w 1998 roku wystąpiła po 7 latach zacięcia epidemicznego i objęła zaledwie 2.255 osób (Ryc.1).



Ryc. 1 Wpływ szczepień ochronnych na liczbę zachorowań na odrę w latach 1968-2002

Niekorzystnym skutkiem wolniejszego kumulowania się osób wrażliwych w okresie stosowania szczepień ochronnych jest coraz większy udział w zachorowaniach dzieci starszych, młodzieży, a nawet osób dorosłych (Ryc. 2).



Ryc. 2 Względna częstość zachorowań wg wieku w latach epidemicznych w okresie 1965-1998

Ocena stanu uodpornienia populacji

Analizę stanu uodpornienia populacji przeciw odrze przeprowadzono na podstawie:

- przeglądu serologicznego w kierunku przeciwciał odrowych przeprowadzonego w oparciu o 3.000 próbek surowic zebranych w 6 wybranych losowo województwach,
- szczepień ochronnych, oceniając odsetek osób niechronionych szczepionką w poszczególnych rocznikach,
- na podstawie analizy zapadalności na odrę w różnych grupach wieku podczas ostatniej epidemii wyrównawczej w 1998 r.

1. Przegląd serologiczny w kierunku odrzy

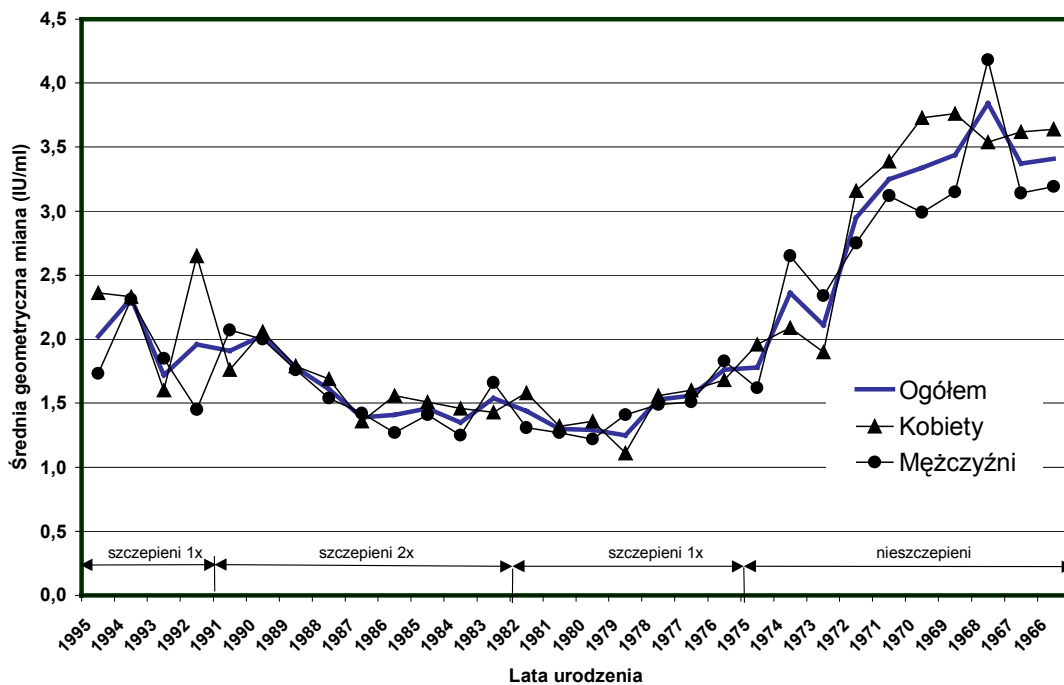
Bezpośrednim sposobem oceny stanu uodpornienia populacji polskiej na zakażenie dzikim wirusem odrzy był przegląd serologiczny wykonany w 1997/98 na 3.000 próbek surowic pochodzących od osób w wieku 1-30 lat zebranych w 6 wylosowanych województwach (warszawskim, poznańskim, wrocławskim, tarnobrzeskim, lubelskim i zielonogórskim)

Województwa te zostały wybrane losowo z 49 województw w kraju. W wymienionych województwach mieszkało łącznie 7.213 tys. osób czyli około 18% populacji Polski. Liczba zebranych surowic w każdym województwie była proporcjonalna do liczby ludności zamieszkującej to województwo. Od osób urodzonych w jednym roku zbierano łącznie 100

surowic (50 od osób płci żeńskiej i 50 od osób płci męskiej). Do przeglądu wykorzystano resztki surowic pozostałe w laboratoriach po wykonaniu badań diagnostycznych lub profilaktycznych. Surowice pochodziły od osób hospitalizowanych na oddziałach urazowych, okulistycznych, chirurgicznych z rozpoznaniem chorób, które nie powinny mieć wpływu na obecność i poziom przeciwciał odrowych oraz od osób badanych okresowo dla celów profilaktycznych jako poborowi do wojska, studenci, pracownicy zatrudnieni przy produkcji i dystrybucji żywności. Próbkę surowic były kodowane i losowo pobierane do badań.

Poziom swoistych przeciwciał odrowych w klasie IgG oznaczano metodą immunoenzymatyczną ELISA wobec surowic standardowych mianowanych w odniesieniu do Drugiego Międzynarodowego Standardu dla ludzkiej surowicy anty-odrowej. Wszystkie próbki surowic o mianie $<0,5$ IU/ml były określane jako nie chroniące przed kliniczną postacią odrzy czyli "ujemne".

Wśród 3 000 przebadanych surowic w 2 880 (96%) stwierdzono ochronne miano przeciwciał odrowych. W roku 1997, kiedy próbki surowicy krwi były zbierane do przeglądu serologicznego dzieci, które urodziły się w roku 1991 lub później (grupa 1) były szczepione przeciw odrze 1 raz. Średnia arytmetyczna miana przeciwciał odrowych w tej grupie wieku wynosiła 2,75 IU/ml. Odsetek prób ujemnych w tej grupie wynosił 6% (Ryc.3).



Ryc. 3 Średnie geometryczne miana IgG przeciwciał odrowych w populacji osób w wieku 1-30 lat

Dzieci, które urodziły się w okresie 1982-1990 (grupa 2) były w omawianym czasie szczepione dwukrotnie. Średnia arytmetyczna miana przeciwciał odrowych w tej grupie wynosiła 1,96 IU/ml. Podanie drugiej dawki szczepionki nie wpłynęło na podwyższenie obniżającego się z czasem miana przeciwciał u dzieci, które już raz były wcześniej szczepione. Druga dawka szczepionki stworzyła możliwość uodpornienia osób, które nie były uprzednio szczepione lub nie odpowiedziały serokonwersją na szczepienie podstawowe. Świadczy o tym istotny spadek odsetka prób ujemnych w drugiej grupie osób (3%) w porównaniu z grupą pierwszą.

Trzecia grupa obejmowała osoby urodzone w okresie 1975-1981, które były szczepione tylko 1 raz przeciw odrze. Osoby te należą do pierwszych roczników, które podlegały szczepieniu pierwotnemu przeciw odrze wprowadzonemu do PSO w 1975 r., a które ze względu na wiek nie otrzymały dawki przypominającej szczepionki. Średnia arytmetyczna miana przeciwciał odrowych w tej grupie wyniosła 2,10 IU/ml. Na wyższy średni poziom przeciwciał odrowych u osób w trzeciej grupie wpłynął prawdopodobnie fakt, że w znacznym odsetku osoby z tej grupy uzyskały odporność przeciw odrze w wyniku naturalnego zakażenia. W grupie tej zanotowano najwyższy odsetek prób ujemnych – 7,1%.

Osoby, które urodziły się w 1974 r. lub wcześniej nie były w większości wypadków szczepione przeciw odrze. Osoby te nabyły odporność w wyniku przechorowania odry. W grupie tej stwierdzono najwyższy średni poziom przeciwciał odrowych wynoszący 4,3 IU/ml. Odsetek wyższych mian wyraźnie wzrastał w starszych rocznikach. W grupie tej stwierdzono także najniższy odsetek prób ujemnych 1,8% .

Tab. 3 Odsetki osób wrażliwych wg wieku. Zalecenia WHO oraz wyniki przeglądu serologicznego

Wiek (lata)	Odsetek wrażliwych	
	Zalecenia WHO (%)	Wyniki przeglądu serologicznego (%)
1 - 4	15,0	6,0
5 - 9	10,0	3,6
10 - 14	5,0	2,4
15 - 19	5,0	8,2
20 - 24	5,0	3,2
25 - 30	5,0	1,5

Jak uzyskane odsetki prób ujemnych w poszczególnych grupach wieku odnoszą się do limitów ustalonych przez ŚOZ ? Najwyższy odsetek prób ujemnych przekraczający limit

wrażliwości ustanowiony przez ŚOZ stwierdzono w grupie osób, które w czasie przeprowadzania przeglądu serologicznego były w wieku 15-19 lat (8,2%). Osoby te, szczepione w pierwszych latach po wprowadzeniu szczepień ochronnych przeciw odrze, nie zostały objęte dawką przypominającą szczepionki odrowej wprowadzoną w 1991 roku (Tab.3). Pozostałe grupy wieku mieściły się w limitach wrażliwości wyznaczonych przez ŚOZ.

2. Ocena odsetka osób niechronionych szczepieniami

Biorąc pod uwagę wysoką skuteczność używanej w Polsce szczepionki przeciw odrze obliczoną na podstawie zapadalności na odrę osób szczepionych i nieszczepionych wynoszącą powyżej 95% w latach epidemicznych wyliczono w oparciu o modele matematyczne, że odsetek osób nieuodpornionych po podaniu 1 dawki szczepionki wynosi 5% zaszczonej populacji, a po podaniu dwóch dawek szczepionki 0,5%.

Na podstawie wzoru zaproponowanego przez ŚOZ obliczono ogólny odsetek osób niechronionych szczepionką:

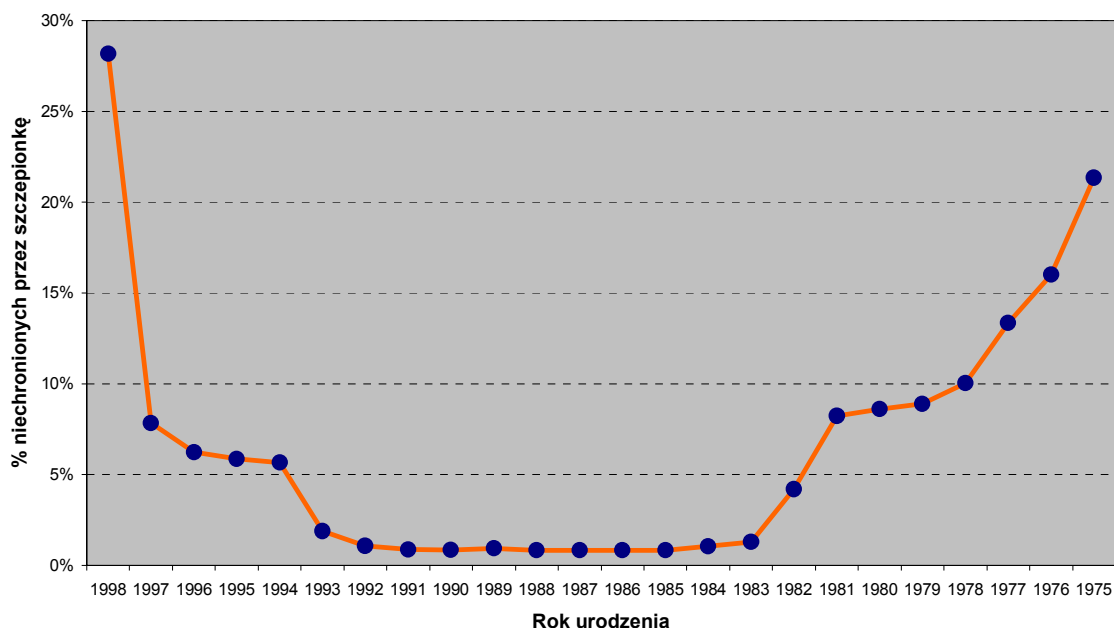
$$\begin{aligned} & \text{\% niechronionej szczepionką kohorty} \\ & = \\ & \text{\% nieszczepionych} \\ & + \\ & \text{\% szczepionych 1 dawką x (1-skuteczność 1 dawki)} \\ & + \\ & \text{\% szczepionych 2 dawkami x (1-skuteczność 2 dawek)} \end{aligned}$$

W tej uproszczonej analizie nie wzięto pod uwagę odsetka osób, które uzyskały odporność przeciw odrze w wyniku naturalnego zakażenia, oraz spadku odporności wraz z upływem czasu po szczepieniu.

W populacji osób szczepionych dwukrotnie odsetek osób nieszczepionych przeciw odrze w poszczególnych rocznikach jest na tyle niski, że nie ma istotnego wpływu na ocenę stanu uodpornienia.

Na Ryc.4 przedstawiono odsetki osób niechronionych szczepionką w populacji polskiej. Największy odsetek osób wrażliwych na zakażenie wirusem odry występuje wśród dzieci w

drugim roku życia, które ze względu na opóźnienie w szczepieniu podstawowym nie zostały zaszczepione przeciw odrze w terminie przewidzianym w kalendarzu szczepień (13-15 m.ż.).



Ryc. 4 Odsetek populacji niechronionej szczepieniami w roku 1999

Następne roczniki mieszczą się w limicie wrażliwości wyznaczonym przez ŚOZ. Dzieci urodzone w latach 1982-1997, które swą odporność przeciw odrze zawdzięczają głównie szczepieniom, osiągnęły odporność zbiorowiskową w skali kraju. Trudniejsza sytuacja epidemiologiczna występuje wśród osób starszych urodzonych w roku 1981 lub wcześniej. Odsetek osób urodzonych w latach 1975-1981 niechronionych szczepieniem jest stosunkowo wysoki. Należy jednak pamiętać, że wiele osób z tej grupy uzyskało odporność w drodze naturalnego zakażenia wirusem odry.

3. Analiza zapadalności na odrę według wieku podczas epidemii w roku 1998

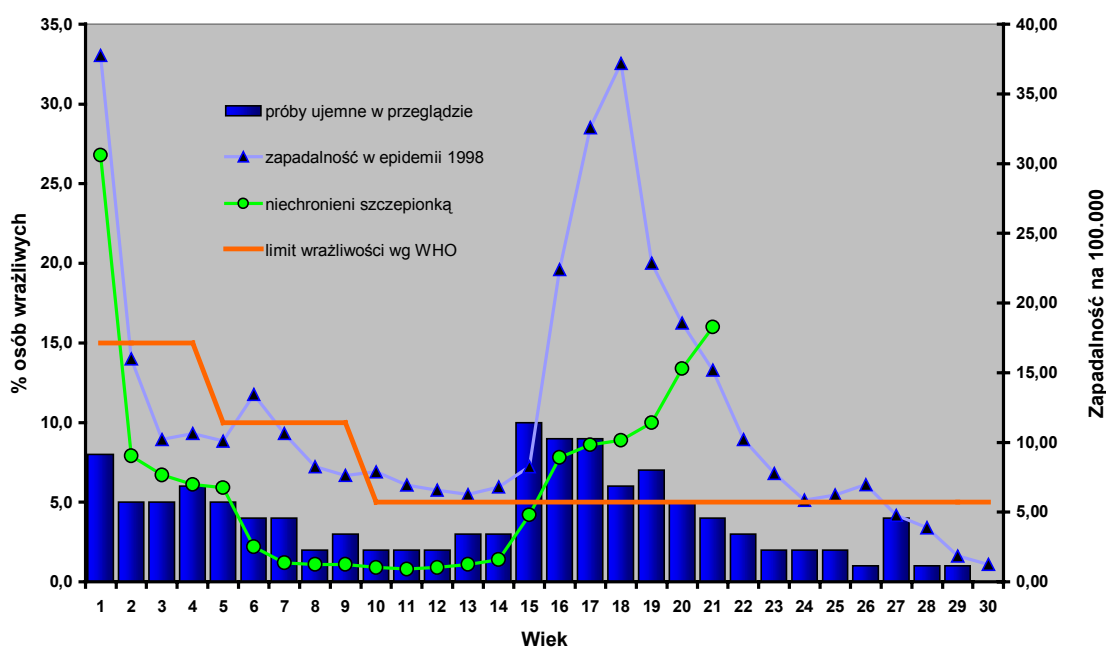
W roku 1998 po 7 latach zaciśza epidemicznego wystąpiła kolejna epidemia wyrównawcza odry. W ciągu całego roku zgłoszono na podstawie rozpoznania klinicznego 2.255 przypadków odry. Tylko 384 przypadki podejrzane jako odra (17,2%) zbadano laboratoryjnie. Spośród tych 384 przypadków 275 (71,6%) zostało potwierdzonych w wyniku wykrycia w surowicy swoistych przeciwciał odrowych w klasie IgM lub stwierdzenie 4-krotnego wzrostu miana przeciwciał w klasie IgG.

Chociaż wzrost zachorowań w stosunku do roku 1997 był ponad 6-krotny, epidemia nie objęła wszystkich województw. W 7 z 49 województw nie zaobserwowano wzrostu zachorowań, a w dalszych 13 województwach wzrost był nieznaczny.

W 16 województwach (32,6%) zapadalność na odrę była mniejsza niż 1/100 000 mieszkańców, w tym w 1 województwie (bielskopodlaskim) nie zgłoszono ani jednego przypadku odry. W 13 województwach (26,5%) zapadalność wahała się w granicach

1-3/100 000 mieszkańców. Oceniając zapadalność w poszczególnych grupach wieku wykazano najwyższą zapadalność u dzieci w drugim roku życia (37,8/100 000) oraz u niemowląt w wieku poniżej 12 m.ż. (24,6/100 000), a następnie w grupie młodzieży w wieku 15-20 lat (18,7-36,2/100 000). Na ryc 5. zestawiono wyniki różnych metod oceny odsetka osób wrażliwych na zakażenie wirusem odry określonego według wieku badanej populacji.

Przedstawione wyniki wskazują na wysoki stopień korelacji stosowanych metod w ocenie wrażliwości populacji na zakażenie wirusem odry ($p < 0,001$).



Ryc. 5 Ocena wrażliwości populacji na zakażenie wirusem odry

4. Poziom przeciwciał odrowych u dzieci w wieku poniżej 12 m.ż.

Aby zbadać przyczynę wysokiej zapadalności na odrę wśród niemowląt w wieku poniżej 12 m.ż. przeprowadzono ocenę szybkości zanikania w ich surowicach swoistych przeciwciał odrowych otrzymanych od matki w okresie życia płodowego. Poziom przeciwciał odrowych oceniano metodą immunoenzymatyczną ELISA. Porównano dwie grupy niemowląt w wieku

6-14 m.ż. Jedna grupa obejmowała niemowlęta urodzone z matek szczepionych w przeszłości przeciw odrze, druga grupa niemowlęta urodzone przez matki nieszczepionych, które odporność zawdzięczają przechorowaniu w dzieciństwie odry.

Wyniki przedstawione w tab.4 wskazują, że u niemowląt pochodzących od matek szczepionych w dzieciństwie przeciw odrze w 8 m.ż. odsetek pozytywnych surowic wynosił zaledwie 6,2%, a od 9 m.ż. nie wykrywano ochronnych poziomów przeciwciał odrowych. Średnia geometryczna miana w surowicach tej grupy dzieci wahała się w granicach od 0,58 IU/ml u dzieci w 6 m.ż. do 0,009 IU/ml u dzieci w 14 m.ż. U niemowląt urodzonych z matek, które w przeszłości chorowały na odrę, zanik przeciwciał obserwowano w 13 m.ż. Średnia miana przeciwciał odrowych w tej grupie dzieci wahała się od 0,87 IU/ml u dzieci w 6 m.ż. do 0,006 IU/ml u dzieci w 14 m.ż. Uzyskane wyniki potwierdzają wcześniejsze doniesienia świadczące o tym, że dzieci urodzone z matek, które chorowały na odrę mają wyższe miana przeciwciał odrowych w momencie urodzenia, które wolniej zanikają w surowicy niemowląt niż dzieci urodzone z matek szczepionych przeciw odrze.

Tab. 4 Poziom przeciwciał odrowych i odsetek prób ujemnych w surowicach niemowląt urodzonych z matek szczepionych przeciw odrze oraz nieszczepionych.

Wiek dziecka [mies]	Ogółem		Niemowlęta z matek			
			szczepionych		nieszczepionych	
	śr. geom. miana (IU/ml)	% próbek ujemnych	śr. geom. miana (IU/ml)	% próbek ujemnych	śr. geom. miana (IU/ml)	% próbek ujemnych
6	0,7073	48,0	0,5840	61,5	0,8704	33,3
7	0,3552	70,0	0,1835	86,7	0,6877	53,3
8	0,1848	80,6	0,0808	93,8	0,4465	66,7
9	0,1225	89,7	0,0722	100,0	0,2159	78,6
10	0,0578	93,3	0,0232	100,0	0,1284	87,5
11	0,0395	92,0	0,0250	92,3	0,0648	91,7
12	0,0410	93,3	0,0269	100,0	0,0624	86,7
13	0,0158	100,0	0,0081	100,0	0,0270	100,0
14	0,0080	100,0	0,0091	100,0	0,0069	100,0

Ocena wrażliwości populacji na zakażenie wirusem odry dokonana na podstawie: oceny odsetka osób niechronionych szczepionką w poszczególnych kohortach, wyników przeglądu serologicznego w kierunku odry oraz zależnej od wieku zapadalności podczas ostatniej epidemii wykazała, że najwyższy odsetek osób wrażliwych występuje wśród niemowląt w wieku powyżej 8 m.ż. oraz wśród dzieci w drugim roku życia, a także w grupie młodzieży urodzonej w latach 1975-1981, która została zaszczepiona w pierwszych latach po

wprowadzeniu szczepień ochronnych przeciw odrze i nie została objęta ze względu na wiek dawką przypominającą szczepionki.

Wnioski:

1. Sytuacja epidemiologiczna odry w kraju świadczy, że Polska ma duże szanse na osiągnięcie eliminacji odry rodzimej do 2007 r oraz uzyskania certyfikacji eliminacji do 2010.

2. Przegląd serologiczny w kierunku odry wykazał, że 96% osób w wieku 1-30 lat posiada ochronny poziom surowicznych przeciwciał odrowych w klasie IgG.

3. Wysoki odsetek osób wrażliwych na zakażenie wirusem odry stwierdzono w populacji młodzieży urodzonej w latach 1975-1981, która nie otrzymała dawki przypominającej szczepionki odrowej.

4. Istnieje pilna potrzeba laboratoryjnego potwierdzenia wszystkich przypadków podejrzanych jako odra na podstawie rozpoznania klinicznego.

5. Ze względu na wciąż zwiększający się odsetek dzieci urodzonych z matek szczepionych przeciw odrze, u których następuje szybsze zanikanie biernych przeciwciał odrowych, bardzo ważne jest terminowe wykonywanie szczepienia podstawowego, a nawet przesunięcie wieku podawania pierwszej dawki szczepionki na 12 m.ż.