

Andrzej Zieliński

POJĘCIE ODPORNOŚCI ZBIOROWISKOWEJ W ZASTOSOWANIU DO OCENY EFEKTYWNOŚCI SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. *Wiesław Magdzik*

Praca dotyczy definiowania i sposobów szacowania wskaźników odporności zbiorowiskowej w zastosowaniu do analizy skuteczności programów szczepień ochronnych. Podane są ważniejsze czynniki określające stopień pokrycia populacji szczepieniami ochronnymi konieczny do spadku zachorowalności i w dalszym etapie do wyeliminowania choroby. Dyskutowane są trudności z określeniem i wyliczeniem odporności zbiorowiskowej w populacjach niejednorodnych pod względem ryzyka zachorowania.

Pojęcie odporności zbiorowiskowej (herd immunity) wyrosło z obserwacji, że obecność w populacji osób uodpornionych na daną chorobę zakaźną zmniejsza prawdopodobieństwo zachorowania na tę chorobę również występujących w tej populacji osób nie uodpornionych. Najwcześniejsze spostrzeżenie tego zjawiska pochodzi od wybitnego brytyjskiego higienisty Farr'a, który w 1840 roku w raporcie dotyczącym urodzeń, zgonów i zawartych małżeństw w Anglii i Walii napisał, że „ospa prawdziwa może być zakłócona, a niekiedy zatrzymana, przez szczepienia, które chronią część populacji” (8). Farr nie formułując tego wprost rozróżnił tu możliwość ochrony bezpośredniej od ochrony pośredniej przed zakażeniami. Późniejsze obserwacje, że epidemie ulegają wygaszeniu nim zachorują wszyscy podatni na daną chorobę, doprowadziły do kontrowersji pomiędzy tymi, którzy uważali, że epidemie kończą się z powodu spadku wirulencji czynnika etiologicznego wywołanej wielokrotnymi pasażami (4), a tymi, którzy przyczyn różnej dynamiki epidemii upatrywali we wzajemnych relacjach podstawowych grup populacji: zakażonych, podatnych i odpornych (14). Pionierzy szczepień Jenner i Pasteur wyrażali nadzieję na całkowitą eradykację chorób, przeciw którym stosowano by szczepienia, jednak żaden z nich nie rozważał dostatecznie szczegółowo zagadnień praktycznych takiego przedsięwzięcia, aby postawić problem odsetka szczepionych, koniecznego do eradykacji choroby. Problem ten po raz pierwszy został sformułowany nawet nie w odniesieniu do szczepień, a w analizie eliminacji komarów jako nośników malarii. Ross w swej pracy nad dynamiką epidemii malarii wywnioskował, że do całkowitej eradykacji choroby, nie jest konieczne całkowite wyeliminowanie komarów. Po raz pierwszy sformułował on pojęcie ilościowego progu eliminacji nośnika,

który należy osiągnąć, aby dynamika choroby weszła w fazę postępującego spadku liczby zachorowań (22). Spostrzeżenie to, znane jako „komarowe twierdzenie Rossa” (Ross's mosquito theorem) bez wielkich modyfikacji daje się zastosować do sytuacji, gdzie określony odsetek osób uodpornionych przez szczepienia lub/i przebycie choroby jest konieczny do spadku liczby zachorowań, a w dalszym etapie do całkowitej eradykacji choroby.

Sam termin odporność zbiorowiskowa (herd immunity) został po raz pierwszy użyty w publikacji Topleya i Wilsona, którzy w badaniach nad wywołaną w warunkach laboratoryjnych epizootcją u myszy uznali, że „odporność jako cecha zbiorowiska winna być badana jako osobny problem, blisko związany ale pod wieloma względami odmienny od problemu odporności poszczególnych osobników” (24).

Istotą odporności zbiorowiskowej jest zmniejszenie się szans zachorowania osobnika nie uodpornionego wraz ze wzrostem proporcji uodpornionych w danej populacji. Pojęcie to ma zatem zastosowanie do chorób szerzących się przez zakażenia jednych osobników przez drugich, czyli do chorób zaraźliwych. W epidemiologii takich chorób zakaźnych jak tężec, których czynnik etiologiczny jest szeroko obecny w środowisku, ale które nie przenoszą się z człowieka na człowieka, pojęcie odporności zbiorowiskowej nie ma zastosowania. Podobnie w przypadku wścieklizny, szerzenie się choroby odbywa się poza środowiskiem ludzkim i szczepienia przednarażeniowe chronią wyłącznie osoby szczepione, a prawdopodobieństwo zakażenia pozostałych osób zupełnie nie zależy od tego jaką proporcję ludzi zaszczepiono profilaktycznie, a tylko od epizootycznej sytuacji wśród zwierząt. Nie ma zatem sensu mówienie o odporności zbiorowiskowej przeciw wściekliznie w odniesieniu do populacji ludzkich, natomiast można tego pojęcia używać w stosunku do zbiorowisk zwierzęcych.

MODELOWANIE ODPORNOŚCI ZBIOROWISKOWEJ

Od czasów pracy Hamer'a dokonywane były próby matematycznego modelowania dynamiki zachorowań w czasie epidemii i znajdowania wskaźników liczbowych, pozwalających na określenie warunków rozwoju odporności zbiorowiskowej. Hamer argumentował, że liczba zakażeń na każdy przypadek odry jest funkcją liczby osób podatnych w populacji i częstości kontaktów osób zakażonych i nie zakażonych, co można wyrazić następującym wzorem:

$$C_{t+1} = C_t \times S_t \times r$$

Gdzie C_{t+1} oznacza liczbę przypadków choroby w czasie $t+1$, C_t liczbę przypadków w czasie t , czyli w okresie bezpośrednio poprzedzającym $t+1$ na wybranej przez nas skali czasu, S_t liczbę osób podatnych, a r liczbę kontaktów w badanym okresie (czyli pomiędzy $t+1$, a t), które doprowadziły do nowych zakażeń.

W miarę jak, z powodu szczepień lub przebycia choroby, wzrasta liczba osób uodpornionych, maleje liczba osób podatnych. Różnice pomiędzy okresowymi liczbami zachorowań ulegają zmniejszeniu, aż wreszcie stają się ujemne, co oznacza spadek liczby zachorowań. To właśnie przejście od wzrostu liczby zachorowań do jej spadku można uznać, za rozwinięcie odporności zbiorowiskowej. Wciąż pojawiają się nowe zachorowania ale ich liczba i w konsekwencji liczba chorych (przy założeniu, że

choroba kończy się wyzdrowieniem lub zgonem) maleje. Konsekwentnie można oczekiwać, że w populacji zamkniętej winna ona po pewnym czasie dojść do zera. Natomiast w populacjach otwartych, gdzie przybywają do populacji nowi podatni, na przykład rodzą się nowe dzieci, można oczekiwać cyklicznych wzrostów i spadków zachorowań, jak to ma rzeczywiście miejsce w przypadkach epidemii chorób zakaźnych wieku dziecięcego. Istotnym uzupełnieniem formalnym modelu Hamera było udowodnienie przez Kermack'a i MacKendrick'a, że wtedy zachorowalność wzrasta i dochodzi do wybuchu epidemii, gdy $S_e > 1/r$. Gdy między tymi wielkościami zachodzi równość, występuje próg epidemii:

$$S_e = 1/r$$

Gdy ta nierówność się odwraca, epidemia wygasa (15). Model ten, prosty w swej oryginalnej formie stał się podstawą badań teoretycznych na temat dynamiki epidemii w populacjach. W jego współczesnej formie stosowany jest rachunek różniczkowy i czas traktowany jest jako zmienna ciągła bez odwoływania się do arbitralnych okresów (1, 3).

Próg odporności zbiorowiskowej (H) definiujemy jako proporcję uodpornionych, przy której liczba podatnych jest na poziomie proggu epidemicznego:

$$H = 1 - S_e/T = 1 - 1/(r \times T)$$

gdzie T oznacza całkowitą liczebność populacji (12).

Inna fundamentalna koncepcja rozwoju epidemii opiera się na prostym spostrzeżeniu, że aby zachorowalność utrzymała się, każdy chory musi, licząc średnio, przekazać swe zakażenie przynajmniej jednej osobie. Jeżeli przeciętna ta wynosi mniej niż jeden, choroba w populacji zaniknie, jeśli więcej, rozwinie się epidemia. Owa teoretyczna liczba osób, której każdy chory przekazuje zakażenie nosi nazwę **podstawowej liczby odtwarzania** (basic reproductive number) i jest wyliczana ze wzoru (13):

$$R_0 = c \times p \times d$$

c oznacza liczbę kontaktów osoby chorej ze zdrowymi w jednostce czasu, p prawdopodobieństwo zakażenia w czasie kontaktu, a d czas trwania okresu zaraźliwości.

W definicji R_0 występuje założenie, że wszystkie kontakty są z osobnikami podatnymi. W populacjach rzeczywistych występują jednak ludzie, którzy są już uodpornieni na czynnik chorobotwórczy. W tych warunkach, przewidywana liczba nowych przypadków, powstałych w wyniku zakażenia przez osobę zarażającą, wynosi mniej niż R_0 i jest oznaczana przez R . Jeśli y jest proporcją osób podatnych w wymieszanej losowo jednorodnej populacji, R jest iloczynem R_0 przez tę proporcję y kontaktów, które osobnik zakażający ma z osobnikami podatnymi:

$$R = R_0 \times y$$

R_0 jest złożonym parametrem, który integruje wiele istotnych aspektów czynnika zakaźnego w populacji, w której czynnik ten występuje. Pozwala on porównać choroby pozornie nieporównywalne z punktu widzenia biologii populacji i dokonywać oceny interwencji w zakresie zdrowia publicznego. Gdy mamy do czynienia z endemią i zachorowalność nie zmienia się w czasie, średnia liczba przypadków reprodukowanych przez jednego zakażającego wyniesie 1, a wtedy $R = 1$. Jeżeli $R < 1$ endemia

lub epidemia wygasa, a jeżeli $R > 1$ epidemia się rozwija. Przypuśćmy, że dla zakażeń HIV w danej populacji $R_0 = 5$. Aby odwrócić falę epidemii należy zredukować częstotliwość kontaktów pięciokrotnie. Jeżeli używanie kondomów redukuje prawdopodobieństwo zakażenia o 90%, wtedy R byłoby zredukowane do 0.5, gdyby wszyscy ich używali. Jeśli przed interwencją każdy przypadek gruźlicy jest zaraźliwy przez jeden rok i zakaża osiem osób, wtedy interwencja, polegająca na wczesnym wykrywaniu i leczeniu tej choroby, która zredukowałaby czas zaraźliwości do dwóch tygodni, spowodowałaby spadek R do 0.3.

Jeżeli odsetek osób podatnych jest w populacji bardzo niski, prawdopodobieństwo, że osobnik zaraźliwy wejdzie w kontakt z osobnikiem podatnym, jest bardzo małe. Czynniki chorobotwórcze nie będą zdolne w takiej populacji przetrwać. Jeżeli szczepienia zapewniłyby całkowitą odporność na całe życie wszystkim szczepionym i proporcja szczepionych wyniosłaby f , a proporcja podatnych, przy pominięciu odporności z uprzedniego przechorowania choroby wyniosłaby $1-f$. Wtedy, aby wyeliminować chorobę z populacji wystarczy aby:

$$R = R_0 (1-f) < 1$$

Proporcja szczepionych, aby to uzyskać, wynosi:

$$f > 1 - 1/R_0$$

Wyższe R_0 wymaga szczepienia większego odsetka populacji, aby choroba została wyeliminowana. Jeżeli szczepionka zawodzi u niektórych osób lub daje tylko częściową ochronę przed chorobą, proporcja szczepionych, aby uzyskać odporność zbiorową musi być odpowiednio większa. Załóżmy, że szczepionka zawodzi u proporcji osób $(1-h)$ podczas gdy h są całkowicie uodpornieni. Wtedy proporcja uodpornionych w populacji wynosi $h \times f$, a minimalna proporcja szczepionych konieczna do wyeliminowania transmisji f , wynosi:

$$f = (1 - 1/R_0) / h$$

Załóżmy, że w przypadku odry $R_0 = 9$. Załóżmy ponadto, że błąd w łańcuchu chłodniczym spowodował, że szczepionka kompletnie zawodzi w 5% przypadków dając długotrwałą pełną odporność w pozostałych $h = 95\%$ przypadków. W tej sytuacji proporcja szczepionych f , konieczna do eliminacji transmisji musi wynieść:

$$f = (1 - 1/R_0) / h = 0.89 / 0.95 = 0.94$$

Szczepionka może nie zawieść zupełnie, a tylko dostarczyć częściowej zamiast całkowitej ochrony przed zakażeniem, powodując zmniejszenie prawdopodobieństwa zakażenia osoby podatnej z p do $b \times p$, gdzie b jest podatnością względną podatnej osoby szczepionej w porównaniu z podatną osobą nie szczepioną. Jeżeli osoba szczepiona zachoruje, szczepionka może też spowodować skrócenie okresu jej zaraźliwości lub/i zmniejszenie stopnia zaraźliwości choroby (lżejsze przechorowanie). Oznaczmy przez m współczynnik zmiany stopnia zakaźności, a przez ρ współczynnik czasu trwania zaraźliwości. Weźmy pod uwagę populację, w której wszyscy zostali zaszczepieni taką częściowo chroniącą szczepionką. Liczba odtwarzania czynnika chorobotwórczego przy takiej złożonej szczepionce wyniesie:

$$R^c = c (bpm)(\rho d) = R_0 (bm\rho)$$

Osoba szczepiona podlega zagrożeniu przeniesienia choroby, które stanowi ułamek $bm^?$ zagrożenia osoby podatnej nie szczepionej. Jeśli $bm\rho_1/R_0$, wtedy $R^c < 1$. Zatem, aby szczepionka była dostatecznie efektywna, aby przerwać w populacji szerzenie się choroby, musi ona zmniejszyć wrażliwość podatnych tak, aby $bm\rho_1/R_0$. Wtedy bowiem $R^c < 1$.

Bezpośrednie oszacowanie R_0 nie jest łatwe. Istnieją dwie podstawowe metody oszacowań pośrednich. Jedna z nich opiera się na założeniu, że gdy chorobowość i zachorowalność w populacji nie ulega zmianom, $R = 1$. Mamy więc: $R = R_0x = 1$, a zatem $R_0 = 1/x$. Oznacza to, że w warunkach ustabilizowanej endemii podstawowa liczba odtworzenia wynosi odwrotność proporcji podatnych. Dietz (7) zaproponował inną metodę oszacowania opartą na założeniu, że w warunkach, gdy zachorowalność jest niezależna od wieku, przeciętny wiek w momencie zakażenia jest równy odwrotności współczynnika zachorowalności. Wtedy podstawowa liczba odtworzenia odpowiada stosunkowi przewidywanego czasu przeżycia przez średni wiek w chwili zakażenia: $R_0 = L/A$. Ta ostatnia metoda oszacowania wymaga modyfikacji w populacjach o dużym przyroście naturalnym i oczywiście ma ograniczone zastosowania do chorób zakaźnych wieku dziecięcego, bo w tym wypadku zachorowalność jest silnie zależna od wieku.

Jakkolwiek R_0 jest użytecznym pojęciem, które daje podsumowanie szeregu aspektów szerzenia się chorób zakaźnych, rzadko założenia homogeniczności populacji wymagane w jego wyliczeniu są spełniane. Zmienność częstości kontaktów, prawdopodobieństwa zakażeń i czasu trwania zaraźliwości sprawiają, że populacje rzeczywiste mają różne R_0 w różnych subpopulacjach. Szczególnie lokalne enklawy wyższej zaraźliwości z powodu częstszych kontaktów w zagęszczonych pomieszczeniach lub zwiększonej liczby osób podatnych, np. gdy lokalnie nie wykonano programu szczepień, odgrywają dużą rolę w przetrwaniu zarazka w populacji nawet, gdy ogólne wskaźniki wypadają zadowalająco (12). Wyszukiwanie takich enklaw w programach masowych szczepień oraz koncentracja na nich jako na grupach ryzyka, stanowi klucz do sukcesu programów szczepień tam, gdzie szczepienia z przyczyn organizacyjnych lub ekonomicznych nie mogą pokryć wszystkich podatnych i narażonych. Przykładem mogą być tu rezultaty programu szczepień przeciw WZW B w Polsce opracowanego przez Magdzika (16). Nowsze modele szerzenia się chorób zakaźnych uwzględniają sezonowość zakażeń oraz różnice w zaraźliwości kontaktów w różnych grupach wieku lub grupach społecznych, czy terytorialnych. Podejście to wymaga jednak wyrafinowanych narzędzi matematycznych i odpowiednich programów komputerowych i wykracza poza ramy tego opracowania (23). Warto jednak uświadomić sobie jak na próg odporności zbiorowiskowej wpływają niektóre szczególnie ważne czynniki i sytuacje z jakimi mamy do czynienia w codziennej praktyce szczepień ochronnych.

Odporność przełożyskowa. Jeżeli szczepienie nie jest efektywne, dopóki odporność przez łożyskowa nie zaniknie, oszacowania proggu odporności zbiorowiskowej będą zaniżone. Zaniżenie to można skorygować przyjmując jako moment urodzenia czas, w którym zanika odporność przełożyskowa.

Zmienność wieku szczepienia. Odporność zbiorowiskowa wzrasta, a jej próg się obniża, gdy szczepienia ochronne wprowadzane są we wcześniejszym wieku. Opóźnienie szczepień powoduje, że pokrycie szczepieniami potrzebne aby osiągnąć rzeczywisty próg odporności zbiorowiskowej, będzie wyższe niż jego proste oszacowanie.

Związane z wiekiem różnice w częstości kontaktów lub ryzyka zakażenia. Spadek częstości kontaktów sprawia, że prawdziwy próg odporności zbiorowiskowej będzie niższy od jego oszacowania.

Sezonowe zmiany w częstościach kontaktów. Okres obniżonej zaraźliwości sezonowej sprawia, że rzeczywisty próg odporności zbiorowiskowej obniża się w porównaniu z jego oszacowaniem i vice versa.

Heterogenność geograficzna. Teoretycznie przy nierównomiernej geograficznej dystrybucji ryzyka można uzyskać większy efekt stosując mniejszą ilość szczepień przez koncentrowanie się na obszarach wyższego ryzyka. Z drugiej jednak strony pokrycie jednakową gęstością szczepień całego obszaru, w którym występują enklawy szczególnego ryzyka może doprowadzić do przetrwania zarazka w populacji mimo, że globalne pokrycie przekraczało próg odporności zbiorowiskowej, bo okazało się ono nie dostateczne właśnie w tych enklawach.

Struktura społeczna (nierównomierność rozkładu ryzyka w różnych grupach społecznych). Szczególnie występowanie grup o dużym ryzyku kontaktu, a niskim pokryciu szczepieniami sprawia, że eradykacja choroby może się nie udać mimo ogólnego pokrycia szczepieniami nawet powyżej progu odporności zbiorowiskowej oszacowanego na podstawie danych globalnych.

Przykłady zastosowania pojęcia odporności zbiorowiskowej w stosunku do poszczególnych chorób

Ospa prawdziwa. Program eradykacji ospy został sformułowany na przez 12 Światową Radę Zdrowia WHO w 1959 roku: „...eradykacja ospy prawdziwej z obszarów endemicznych może być uzyskana przez udane szczepienia pierwotne lub wtórne 80% populacji w okresie czterech do pięciu lat, jak to zostało wykazane w wielu krajach”. Sformułowanie to wyznacza docelowe pokrycie szczepieniami na poziomie lub powyżej progu odporności zbiorowiskowej oraz zwraca uwagę na możliwość wygaśnięcia odporności poszczepiennej z upływem czasu, co w przypadku nie powtórzenia szczepień u tych osób mogłoby spowodować, że próg nie zostałby osiągnięty. Jak widać, WHO oszacowało wówczas R_0 na 5. Liczby te, dość zgodne z późniejszymi oszacowaniami, były uzyskane w sposób zupełnie empiryczny, wyprzedzając współczesne analizy odporności zbiorowiskowej.

Gęstość zaludnienia odgrywała tu zasadniczą rolę. Najszybciej ospa znikła z obszarów, które miały poniżej 50 osób na km^2 (przy pokryciu 80% dałoby to 10 osób podatnych na km^2) jednak choroba przetrwała dłużej na obszarach o większej gęstości zaludnienia: Nigeria (54 osoby na km^2), Pakistan (83 osoby na km^2), Indie (175 osób na km^2), Bangladesh (502 osoby na km^2). Dopiero w 1970 roku podjęto wysiłek eliminacji wirusa ospy z populacji przez aktywne wyszukiwanie przypadków i śledzenie kontaktów oraz na przerywanie łańcucha zakażeń przez kwarantannę i szczepienie grup zwiększonego ryzyka wokół osób chorych. Podejście pierwotne, oparte na odporności zbiorowiskowej, które zdało egzamin w krajach o małej gęstości zaludnienia, w krajach gęsto zaludnionych okazało się nie wystarczające, najprawdopodobniej z powodu enklaw o szczególnie dużej liczbie potencjalnych kontaktów lub/i niedostatecznego pokrycia szczepieniami w pierwszej fazie programu (9).

Odra. Jest to prawdopodobnie choroba najczęściej badana w kontekście odporności zbiorowiskowej. Oszacowania proggu odporności zbiorowiskowej przy zastosowaniu różnych modeli matematycznych wyniosły od 55 do 96% (10,12). Nawet jeśli odrzucić najniższe wyniki z racji zauważonych przez innych badaczy błędów metodologicznych, zakres pozostaje duży: 76–96%. Różnice oszacowań wynikają z założeń dotyczących kompartmentalizacji (podziału na grupy wiekowe i inne) oraz z różnego stopnia uwzględniania sezonowości. R_0 w przypadku odry jest szacowane na około 10. Przy 98% pokryciu szczepieniami i 95% efektywności szczepionki, odsetek dzieci uodpornionych jest nieznacznie poniżej 90%, czyli w okolicach proggu odporności zbiorowiskowej. Ogólnie rzecz biorąc, szczepienia przeciw odrze w krajach rozwiniętych odniosły wielki sukces, ale całkowita eradykacja tej choroby nie nastąpiła z racji istnienia enklaw niższego pokrycia szczepionkami oraz importu nowych przypadków z zagranicy. W USA, enklawy dla przetrwania odry stanowią ubogie dzielnice wielkich miast. Enklawy takie sprzyjają występowaniu od czasu do czasu wybuchów epidemii odry, w związku z czym podnoszone są głosy o niedopasowaniu pojęcia odporności zbiorowiskowej do tej choroby. Niedopasowanie to jednak odnosi się do modeli nie uwzględniających kompartmentalizacji i w tym sensie w mniejszym lub większym stopniu dotyczy wszystkich chorób zakaźnych. W Polsce, z 338 przypadkami w 1997 roku, największy problem stanowi mała liczba rozpoznań potwierdzonych, będąca prawdopodobną przyczyną zawyżonej i niezbyt wiarygodnej statystyki.

Różyczka. Jest mniej zakaźna od odry i w jej przypadku można uzyskać odporność zbiorowiskową przy mniejszym pokryciu szczepieniami. Ze względu na to, że istotne zagrożenie dla zdrowia stanowi zespół różyczki wrodzonej, szczepienie przeciw różyczce ma dwa cele strategiczne. Jednym z nich jest zabezpieczenie kobiet wchodzących w wiek rozrodczy. Służy temu szczepienie dziewcząt w wieku trzynastu lat, które w Polsce jest obowiązkowe. Drugim celem jest zmniejszenie ilości krążącego wirusa i w tym celu zalecane jest szczepienie MMR wykonywane zamiast szczepienia wyłącznie przeciw odrze w wieku 13–15 miesięcy. Przy niedostatecznym pokryciu szczepieniami całej populacji, w drugim roku życia odporność zbiorowiskowa może obniżyć liczbę kontaktów z różyczką w dzieciństwie i paradoksalnie zwiększyć prawdopodobieństwo zachorowania tych kobiet w wieku rozrodczym, które z jakichś względów byłyby pominięte w szczepieniach obowiązkowych. Ostrożność w zalecaniu szczepionki MMR jest szczególnie istotna w tych krajach, które mają wysokie wskaźniki zachorowalności na różyczkę. Jeśli nie ma tam gwarancji pokrycia szczepieniami ponad 90 procent populacji, nie należy zalecać szczepień wczesnych przeciw różyczce (12).

Świnka. Jest wywołana, podobnie jak odra, przez paramyxovirus przenoszony drogą kropelkową jednak jej zakaźność jest mniejsza i ma ona niższy próg odporności zbiorowiskowej (75–86%). Z tego względu można oczekiwać, że kraje stosujące szczepionkę MMR w programach eradykacji odry jako sukces uboczny mogą wcześniej uzyskać eradykację świnki (12).

Krzusiec. Jest to choroba o wysokiej zakaźności, szczególnie niebezpieczna w najwcześniejszym okresie życia. Próg odporności zbiorowiskowej krztuśca jest szacowany na 92–94%, ale z uwzględnieniem spadku zakaźności z wiekiem i sezonowości choroby szacunki bywają nieco niższe, rzędu 88%. Trudności ze zdefiniowaniem odporności

w wypadku krztuśca i zle doświadczenia krajów, które pochopnie rezygnowały ze szczepień pod wpływem ruchów antyszczepionkowych, sprawiły, że eradykacja krztuśca nie jest w chwili obecnej poważnie dyskutowana w żadnym kraju. Dodatkową trudność stwarza fakt istnienia dorosłych nosicieli i to, że szczepionka skuteczniej zapobiega wystąpieniu ostrej postaci krztuśca niż samemu zakażeniu *B. pertussis* (12).

Błonica. Szczepienia przeciw błonicy stanowią jeden z największych sukcesów w historii zdrowia publicznego, a skutki ich niedawnego zaniedbania w krajach byłego Związku Radzieckiego są poważnym ostrzeżeniem dla ludzi lekceważących problem chorób, które po wprowadzeniu programu szczepień niemal zupełnie przestały występować. Próg odporności zbiorowskiej szacowany dla błonicy na 85% został przekroczony w większości krajów stosujących powszechne programy szczepień. Sukces programów szczepień pozostawał długi czas w sprzeczności z teoretycznymi rozważaniami, z których wynikało, że szczepionka skierowana przeciw toksynie błoniczej zapobiega rozwojowi klinicznych postaci błonicy, a nie infekcjom błoniczym, które mają charakter bez- lub skąpoobjawowy. Na tej podstawie niektórzy autorzy kwestionowali istnienie odporności zbiorowskiej przeciw błonicy (5, 17, 18). Rozstrzygnięcie problemu leży prawdopodobnie w tym, że ciężkie klinicznie przypadki błonicy są bardziej zakaźne od przypadków bezobjawowego nosicielstwa i w ten sposób szczepienia mimo, iż nie zapobiegają samym zakażeniom, wywołują odporność zbiorowską zmniejszając zaraźliwość występujących infekcji.

Tężec. Stanowi on przykład choroby zakaźnej, w stosunku do której pojęcie odporności zbiorowskiej traci sens z racji istnienia rezerwuarów zarazka poza populacją ludzką. Nie jest on choroba zaraźliwą zatem szczepienia nie mogą zmniejszać prawdopodobieństwa zakażenia osób nie szczepionych. Pewne teoretyczne odstępstwo od powyższych stwierdzeń, stanowi sytuacja, w której szczepienie matki zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia tężca noworodków u jej dziecka. Jest to jednak problem, z którym w Polsce szczęśliwie nie mamy dziś do czynienia.

Poliomylitis. Choroba objęta światowym programem eradykacji do roku 2000, stanowi jeden z najciekawszych przykładów różnych typów odporności zbiorowskiej, zależnie od typu użytej szczepionki. Ekologia i charakterystyka odporności zbiorowskiej w przypadku polio silnie zależy od poziomu higieny. Serologiczne badania przeglądowe w populacjach nie szczepionych wykazały, że średni wiek zakażenia waha się od mniej niż dwa lata w środowiskach o niskim poziomie higieny, w krajach rozwijających się, do ponad dziesięć lat w krajach rozwiniętych (6, 20). Interpretacja tych wyników w kategoriach stosowanych do oceny odporności zbiorowskiej daje zakres podstawowej liczby odtwarzania w granicach od 5 do 30, a progę odporności zbiorowskiej od 80 do 97%, zależnie od poziomu higieny w populacji. Inaczej też kształtuje się odporność zbiorowskowa przeciw polio w zależności od typu używanej szczepionki. Przy szczepionkach martwych podawanych w iniekcjach, nie występuje ochrona przed zakażeniami jelitowymi wirusem polio i nie zmniejsza się rozsiew wirusa w środowisku. Okazuje się jednak, że osoby szczepione szczepionką zabita, wydalają w wypadku zakażeń jelitowych, którym szczepionka zabita nie zapobiega, mniejsze ilości wirusów z przewodu pokarmowego niż osoby nie szczepione, dając pewien choć znacznie mniejszy niż w wypadku żywych szczepionek doustnych, poziom odporności zbiorowskiej (6). Żywe bowiem szczepionki mogą wywoływać dodatkowo odporność osób nie szczepionych przez szerzenie się wirusa

atenuowanego w środowisku. Jednak kraje używające szczepionek zabitych takie jak Szwecja i Holandia uzyskały niemal całkowitą eliminację szczepów dzikich, podobnie jak kraje używające szczepionek doustnych. Choć w Holandii zdarzały się przypadki polio w środowiskach religijnych całkowicie odrzucających szczepienia, co świadczy o przetrwaniu wirusa w środowisku.

Grypa. Zmienność genetyczna i szybkość powstawania nowych mutacji wirusa, a także występowanie rezerwuarów zwierzęcych sprawia, że trudno sobie nawet wyobrazić eradykację tej choroby. Jest to jednak choroba niezwykle interesująca z punktu widzenia odporności zbiorowiskowej z tej racji, że odporność nabyta naturalnie oraz odporność krzyżowa pomiędzy różnymi typami antygenowymi stanowi w opinii niektórych badaczy powód eliminacji jednych szczepów oraz czynnik sprzyjający rozpowszechnianiu się innych (12). Kolejnym ważnym zjawiskiem jest pojawianie się jednoczesnego zakażenia tej samej osoby dwoma różnymi szczepami wirusa grypy.

Globalny zasięg niektórych epidemii grypy pozwala przewidzieć typ wirusa, który jest najprawdopodobniejszym kandydatem na czynnik etiologiczny w najbliższej epidemii. Strategie szczepień polegają zwykle na zaszczerpieniu grup ryzyka. Interesującą propozycję stanowi szczepienie dzieci szkolnych jako głównego rozsadnika grypy. Jest to sposób na uzyskanie swego rodzaju selektywnej odporności zbiorowiskowej, który wykazał swą ograniczoną skuteczność (19).

Haemophilus influenzae typ b. Pośród chorób inwazyjnych wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), zapalenie opon mózgowych jest szczególnie często wykorzystywane w badaniach skuteczności szczepionek, z racji doniosłości klinicznej tej choroby i możliwości stosunkowo dokładnej oceny mikrobiologicznej. Przy wysokiej indywidualnej skuteczności szczepionek skoniugowanych Hib, nadzieje na uzyskanie odporności zbiorowiskowej leżą głównie w zmniejszeniu poziomu nosicielstwa szczepów otoczkowych. Badacze amerykańscy stwierdzili poziom nosicielstwa Hib na 1,5% u szczepionych, podczas gdy u nie szczepionych wynosił on 6,3% (2). Jednak brak w literaturze dokładnych oszacowań progu odporności zbiorowiskowej w stosunku do szczepionek przeciw Hib. Petola w swych badaniach stwierdził w populacji szczepionych spadek zachorowalności na wywołane przez Hib zapalenie nagłośni o 58% przy pokryciu szczepieniami tylko 37,7% populacji co sugeruje silny efekt odporności zbiorowiskowej. Ale w tym samym badaniu nie zaobserwował podobnego efektu w stosunku do zapalenia opon mózgowych (21). Również w narodowym programie szczepień w Holandii stwierdzono bardzo wysoką efektywność indywidualną szczepień rzędu 99,4%, ale nie stwierdzono efektu odporności zbiorowiskowej w stosunku do zapalenia opon mózgowych, na co argumentem jest występowanie w kolejnych latach prowadzenia szczepień niskiej ale stałej zachorowalności na tę chorobę w Holandii. Nie oparte na dokładnych badaniach opinie o niskim progu odporności zbiorowiskowej wywołanej szczepieniami przeciw Hib wymagają weryfikacji, przynajmniej w stosunku do zapalenia opon mózgowych (25).

A. Zieliński

THE CONCEPT OF HERD IMMUNITY APPLIED TO THE EVALUATION OF VACCINATION PROGRAMMES

SUMMARY

The article concerns the definition and ways of estimation of indicators of herd immunity as applied to the analysis of the efficiency of vaccination programmes. Some important factors are discussed which determine the proportion of vaccinated individuals in the population necessary for decrease of incidence and eventually for elimination of the disease from a population. The problems related to definition and calculation of herd immunity in populations non uniform in terms of individual risk of infection are discussed.

PIŚMIENICTWO

1. Anderson RM, May RM. Age related changes in the rate of disease transmission: implications for the design of vaccination programmes. *J Hyg* 1985; 15: 544-52.
2. Barbour ML, Mayon White RT, Coles C i wsp. The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1995; 171: 93-8.
3. Bayley NTJ. The mathematical theory of infectious diseases and its applications. London, Charles Griffin and Company, 1975.
4. Brownlee J. certain consideration of the causation and course of epidemics. *Proc Roy Soc Med (epidemiol Sec)* 1909; 2: 243-58.
5. Chen RT, Broome CV, Veinstein RA i wsp. Diphtheria in United States, 1971-81. *Am J Public Health* 1985; 75: 1393-7.
6. Dick GWA, Dane DS, McAlister J i wsp. Vaccination against poliomyelitis with live virus vaccine. 7. Effect of previous Salk vaccination on virus excretion. *Br Med J* 1961; 2: 266-9.
7. Dietz K. The estimation of basic reproduction for infectious diseases. *Stat Methods Med Res* 1993; 2: 23-41.
8. Farr W. Second annual report of the Registrar General of Births, Deaths and Mariages of England and Wales, 1940.
9. Fenner F, Henderson DA, Arita I i wsp. Smallpox and its eradication. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1988.
10. Fine PEM, Clarkson JA. Measles in England and Wales. I. An analysis of factors underlying seasonal patterns. *Int J Epidemiol* 1982; 11: 5-14.
11. Fine PEM. Herd immunity. W: Selby P, ed. *Influenza models: prospects for development and use*. Lancaster, MTP Press, 1982.
12. Fine PEM. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiologic Reviews* 1993; 15: 256-302.
13. Halloran ME. Concepts of Infectious disease epidemiology. W: *Modern epidemiology*. Rothman KJ, Greenland S ed. Lippincott-Raven 1998, pp 539-54.
14. Hammer WH. Epidemic disease in England - the evidence of variability and of persistency of type. *Lancet* 1906; 1: 733-9.
15. Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc Roy Soc* 1927; A115: 700-21.
16. Magdzik W. Wirusowe zapalenie wątroby typu B. Sytuacja epidemiologiczna, zapobieganie i zwalczanie w Polsce na tle sytuacji w Europie. Państwowy Zakład Higieny, Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, Warszawa 1998.
17. Marcuse EK, Grand MG. Epidemiology of diphtheria in San Antonio, Texas, 1970. *JAMA* 1973; 224: 305-10.

18. Miller LW, Older JJ, Drake J i wsp. Diphtheria immunization: effect upon carriers and the control of outbreaks. *Am J Dis Child* 1972; 123:197-9.
19. Monto AS, Davenport FM, Napier JA i wsp. Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of school children. *J Infect Dis* 1970; 22:16-25.
20. Paul JR, Horstman DM. Etude des anticorps antipoliomyelitiques chez les habitants du Maroc, français. *Maroc Med* 1956; 35:3-10.
21. Petola H, Virtanen M, Makela PH. Efficacy of Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide vaccine on the incidence of epiglottitis and meningitis. *Pathol Biol Paris* 1983; 31:141-3.
22. Ross R. Report on prevention of malaria in Mauritius. London, Churchill, 1909.
23. Schenzle D. An age structured model of pre- and post-vaccination measles transmission. *IMA J Math Appl Med Biol* 1984; 1:169-91.
24. Topley WWC, Wilson GS. The spread of bacterial infection. The problem of herd immunity. *J Hyg* 1923; 21:243-9.
25. Van Alphen L, Spanjaard L, van der Ende A i wsp. Effect of nationwide vaccination of 3-month-old infants in the Netherlands with conjugate haemophilus influenzae vaccine: high efficacy and lack of herd immunity. *J Pediatr* 1997; 131:869-73.

Adres autora:

doc. dr Andrzej Zieliński

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24