

Dorota Mrożek-Budzyn

ZNACZENIE BADAŃ EPIDEMIOLOGICZNYCH DLA REALIZACJI PROGRAMU ELIMINACJI ODRY

THE SIGNIFICANCE OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES FOR PROGRESS OF MEASLES ELIMINATION

Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Powiatowa Stacja Sanitarno - Epidemiologiczna w Myślenicach

STRESZCZENIE

Zgodnie z założeniami programu eliminacja odry powinna zostać osiągnięta w Europejskim Regionie WHO w 2010 roku. Eliminacja odry w Europie jest możliwa, o czym świadczy sytuacja państw, które utrzymują wysokie wskaźniki zaszczepienia przeciwko tej chorobie i są wolne od rodzimych zachorowań na odrę. Jednakże, zbyt niski poziom zaszczepienia szczepionką przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR) w wielu innych państwach, zagraża opóźnieniem osiągnięcia eliminacji odry w całym regionie. W pracy przedstawiono podsumowanie znaczenia badań epidemiologicznych dla realizacji programu eliminacji odry.

Słowa kluczowe: *eliminacja odry, badania epidemiologiczne*

ABSTRACT

The measles elimination goal in European Region should be reached by the target date of 2010. Measles elimination in Europe is achievable as demonstrated by countries that have maintained high vaccination coverage against that disease and have been free of indigenous measles for several years. However, suboptimal vaccination coverage against measles mumps and rubella (MMR) in parts of European Region threatens to delay measles elimination. This report summarizes the significance of epidemiological studies for progress of measles elimination.

Key words: *measles elimination, epidemiological studies*

WSTĘP

Biorąc pod uwagę fakt wypełnienia założeń programu eradykacji poliomyelitis przez większość regionów WHO, aktualnym wyzwaniem, między innymi dla Europy, jest realizacja programu eliminacji odry i różyczki. Zbliżający się termin osiągnięcia zakładanych w tym programie celów, przypadający na 2010 rok, skłania do dokonywania pewnych podsumowań dotyczących jego realizacji (1). Wysoka zaraźliwość odry stawia eliminację tej choroby jako zadanie zdecydowanie trudniejsze do osiągnięcia w porównaniu z różyczką, dlatego niniejsze opracowanie jest poświęcone odrze. Ponadto, jeżeli powiedzie się strategia przyjęta dla uzyskania eliminacji odry, realizowana przy użyciu szczepionki skojarzonej przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR), zostanie osiągnięta również eliminacja pozostałych dwóch chorób.

Eradykacja oraz poprzedzająca ją eliminacja choroby zakaźnej jest możliwa w przypadku chorób o pewnych określonych cechach, którym można skutecznie

zapobiegać, najlepiej poprzez stosowanie bezpiecznej szczepionki (2). Opracowanie nowej szczepionki oraz ustalenie jej skuteczności i profilu bezpieczeństwa wymaga przeprowadzenia wielu badań laboratoryjnych i epidemiologicznych. Na tym etapie mają zastosowanie epidemiologiczne badania eksperymentalne (3). Na podstawie wyników takich badań zostały dopuszczone do masowego stosowania szczepionki przeciwko odrze. Początkowo w latach 60-tych ubiegłego wieku były to szczepionki monowalentne, a później skojarzone z atenuowanym wirusem różyczki i świnki (MMR). Po wprowadzeniu szczepień masowych przeciwko odrze w badaniach terenowych określono również ich skuteczność populacyjną. Na ich podstawie oraz w oparciu o modele matematyczne ustalono próg odporności zbiorowiskowej, którego osiągnięcie zapewnia zmniejszanie się liczby nowych zakażeń. Badania weryfikujące po wprowadzeniu masowych szczepień określiły wiele innych czynników dotyczących odporności populacyjnej przeciwko odrze, co stanowiło podstawę do opracowania założeń programu eliminacji odry.

BADANIA PODCZAS REALIZACJI PROGRAMU – PROBLEMATYKA SZCZEPIEŃ

Program eliminacji odry jest procesem długotrwałym. W czasie jego realizacji mogą wystąpić problemy, które mogą opóźnić lub wręcz uniemożliwić jego kontynuację. Wymagają one wdrożenia działań interwencyjnych, planowanych w oparciu o rzetelną wiedzę naukową tak, aby zapewnić im odpowiednią skuteczność. W odniesieniu do bezpieczeństwa szczepień MMR, wątpliwe hipotezy dotyczące ich szkodliwości powinny zostać poddane szczegółowej weryfikacji, ponieważ ich rozpowszechnianie może doprowadzić do niepowodzenia programu eliminacji odry.

Problemy związane z realizacją szczepień rzadko dotyczą pojedynczych preparatów szczepionkowych. Częściej są to trudności wynikające ze złożonych uwarunkowań kulturowych, ekonomicznych, organizacyjnych, a nawet politycznych oraz społeczną akceptacją szczepień (4). W każdej takiej sytuacji konieczne jest wyjaśnienie przyczyn niekorzystnych zjawisk i wdrożenie działań mających na celu poprawę wykonawstwa wszystkich szczepień. Działania ukierunkowane wyłącznie na szczepienia przeciwko odrze mogą odnieść jedynie doraźny, krótkotrwały efekt, jeżeli nie poprawi się realizacji również pozostałych szczepień. Potwierdzają to wyniki wielu epidemiologicznych obserwacji, dotyczących dynamiki zmian stanu zaszczepienia ludności zamieszkującej różne regiony geograficzne. Jeżeli na danym terenie obserwuje się wysokie poziomy zaszczepienia, to z reguły dotyczy to ogółu masowych szczepień i odwrotnie, niskie wskaźniki zaszczepienia też odnoszą się do większości szczepień (5). Mimo pewnych wyjątków, reguła ta została zauważona przez ekspertów opracowujących program eliminacji odry dla Europejskiego Regionu WHO. W pierwotnym planie skupiono się tylko na znaczeniu szczepień przeciwko odrze. Jednak po kilku latach, przy okazji weryfikacji programu, zwrócono większą uwagę na bezpieczeństwo i akceptację wszystkich szczepień. Ponadto stwierdzono konieczność poszerzania wiedzy na temat bezpieczeństwa szczepień i udostępniania aktualnych informacji z tego zakresu, nie tylko pracownikom ochrony zdrowia, ale całemu społeczeństwu.

Dla poprawy realizacji szczepień najlepiej stosować działania, odnoszące się do wszystkich chorób zakaźnych, objętych tą formą profilaktyki. Często przyczyną niskich wskaźników zaszczepienia jest nieprawidłowa kwalifikacja do szczepień, a zwłaszcza stosowanie nieuzasadnionych przeciwwskazań. Bez skorygowania klinicznych kryteriów kwalifikacji do szczepień, niewiele udało się osiągnąć przez wprowadzenie dodatkowych szczepień akcyjnych, przewidzianych

w programie eliminacji odry. Dzieci niezaszczepione przeciwko odrze z powodu nieprawidłowej interpretacji przeciwwskazań do szczepień, nie byłyby również zaszczepione podczas dodatkowych akcji.

Szczepienia akcyjne mogą stanowić dodatkową formę poprawy poziomu uodpornienia populacji na terenach, gdzie występują ograniczenia dostępności do tej formy profilaktyki. Jednak dostępność do szczepień obowiązkowych przy obecnej organizacji podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce, należy uznać za dobrą. Dlatego należy koncentrować się na prawidłowej realizacji szczepień w ramach programów rutynowych, np. kalendarza szczepień, ponieważ szczepienia akcyjne przeciwko odrze nie zmieniają w sposób znaczący poziomu uodpornienia populacji dziecięcej. Dodatkowe akcje szczepień przeciwko odrze mogłyby mieć istotne znaczenie, gdyby zaistniała potrzeba uodpornienia starszych grup wieku, które nie są objęte szczepieniami w ramach programów rutynowych. Wytypować grupy wieku do takich dodatkowych szczepień, można między innymi w oparciu o ocenę sytuacji epidemiologicznej zachorowań na odrę oraz wyniki przeglądów serologicznych populacji (6).

Poprawa wykonawstwa szczepień przeciwko odrze na terenach, które przez długi czas charakteryzowały się niskimi wskaźnikami zaszczepienia wymaga długoterminowych działań, dlatego też realizacja programu eliminacji odry została zaplanowana na wiele lat. Przeprowadzone na terenie województwa małopolskiego badanie, którego celem było ustalenie czynników, mających wpływ na poprawę wskaźników zaszczepienia, wykazało największe znaczenie czynników o charakterze lokalnym (np. szkolenia lekarzy i pielęgniarek z zakresu szczepień ochronnych). Równocześnie badanie to potwierdziło istotną rolę, jaką pełnią w tym zakresie czynniki o charakterze ogólnym, takie jak zaufanie do bezpieczeństwa i skuteczności szczepień (7).

SKUTECZNOŚĆ, BEZPIECZEŃSTWO I AKCEPTACJA SZCZEPIEŃ

Po rozszerzeniu programu eliminacji odry o eliminację różyczki, WHO rekomendowało do jego realizacji szczepionkę skojarzoną. Państwa członkowskie Regionu Europejskiego WHO zostały zobowiązane do wycofania szczepionek monowalentnych przeciwko odrze, przeciwko śwince lub różyczce i wprowadzenia szczepionki potrójnej MMR. W Polsce do obowiązkowego kalendarza szczepień wprowadzono MMR w 2004 roku i decyzja odnośnie zakupu preparatu dotyczyła tylko wyboru jego producenta. Producent szczepionki ma istotne znaczenie dla akceptacji szczepień. W przypadku nowych szczepionek wprowadzanych do obrotu mimo, iż mają one udowodnioną w badaniach klinicznych od-

powiednią skuteczność i profil bezpieczeństwa, firmy farmaceutyczne starają się nadal (dla celów marketingowych), wykazywać w dalszych badaniach przewagę jednych preparatów nad drugimi.

Na akceptację szczepień wpływa coraz bardziej sprawa zadawanego dzieciom bólu podczas parenteralnego podawania preparatu, co przy rozbudowanych obecnie kalendarzach szczepień nabiera istotnego znaczenia (8). Zrozumiałe jest więc dążenie do produkcji coraz bardziej skojarzonych preparatów szczepionkowych. Np. w ostatnich latach zarejestrowano w Stanach Zjednoczonych szczepionkę tetrawalentną MMRV (odra, świnka, różyczka i ospa wietrzna). Możliwość wyeliminowania bólu przy podawaniu szczepionki oraz ułatwienie sposobu jej podawania leży u podstaw trwających badań nad żywą szczepionką donosową przeciwko odrze (9). Biorąc pod uwagę fakt, że udało się to w przypadku atenuowanej szczepionki przeciwko grypie, prawdopodobieństwo osiągnięcia sukcesu w stosunku do szczepionki przeciwko odrze jest realne. Byłoby to przełomem w profilaktyce odry, zwłaszcza w tych rejonach świata, które nie wdrożyły jeszcze intensywnych działań w tym zakresie. Jest to o tyle istotne, że mogłoby to pośrednio wpłynąć na postęp realizacji programu eliminacji odry w rejonach, które już są na zaawansowanym jego etapie, poprzez ograniczenie liczby zawlekanych przypadków choroby.

Jeżeli nie można osiągnąć odpowiedniego skojarzenia szczepionek przeciwko wielu chorobom w jednym preparacie, to powinno się zmierzać do jednoczesnego podawania różnych szczepionek podczas tej samej wizyty dziecka w punkcie szczepień (10). Ma to ogromne znaczenie przy rozszerzonym zakresie szczepień w programach dla najmłodszych dzieci oraz przy konieczności szybkiego uodpornienia rosnącej liczby osób wyjeżdżających za granicę. W odniesieniu do znanych od dawna szczepionek (takich jak MMR), których skuteczność i profil bezpieczeństwa określono wiele lat temu, prowadzone są badania eksperymentalne mające na celu ustalenie możliwości jednoczesnego podawania znanych i nowych preparatów szczepionkowych.

Skuteczność szczepionki MMR zależy między innymi od wieku dziecka, w którym została podana, co określono już w początkowej fazie wprowadzania jej do szczepień masowych. Jednak istnieje potrzeba dalszych badań w tym zakresie. Wynika to z faktu, że aktualnie w wielu krajach dzieci w znacznym odsetku rodzą kobiety, które uzyskały już sztuczną odporność przeciwko odrze. Ponieważ odporność humoralna po szczepieniu pozostaje na niższym poziomie niż po uodpornieniu naturalnym, dzieci urodzone przez kobiety uodpornione sztucznie mają w konsekwencji niższe poziomy przeciwciał przeciwko odrze, co w konsekwencji powoduje ich wcześniejsze zanikanie z organizmu niemowlęcia (11). Ta nowa sytuacja, w porównaniu

z początkowym okresem wprowadzania szczepień przeciwko odrze, może wymagać modyfikacji kalendarza szczepień w odniesieniu do terminu ich rozpoczynania u najmłodszych dzieci. Obecnie prowadzone są badania skuteczności szczepień MMR, w zależności od wieku dzieci, w którym podano szczepionkę, w populacjach charakteryzujących się różną intensywnością szczepień masowych przeciwko odrze w przeszłości (12).

Intensyfikacja szczepień w ramach programu eliminacji odry wiąże się z wyższą liczbą niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP - w wartościach bezwzględnych). Sprzyja to nadinterpretacji pewnych stanów klinicznych, występujących jedynie w związku czasowym po szczepieniu MMR, jako skutku podania szczepionki (13). Dla akceptacji szczepień MMR bardzo ważnym obszarem zainteresowania jest możliwość weryfikacji, które NOP występują jedynie w związku czasowym, a które są związane przyczynowo z zastosowaniem szczepionki. Niestety bierny nadzór epidemiologiczny nad NOP dostarcza z reguły drugiego lub trzeciego stopnia pewności diagnostycznej (14). Chcąc dysponować dowodami potwierdzającymi związek przyczynowo - skutkowe pomiędzy zastosowaniem szczepionki a konsekwencjami zdrowotnymi, konieczne jest prowadzenie badań epidemiologicznych. Brak pewnej informacji w tym zakresie będzie zwiększał liczbę niekorzystnych zjawisk zdrowotnych łączonych z działaniem szczepionki, chociaż w rzeczywistości nie jest ona za to odpowiedzialna (15).

Przytoczony zakres problematyki badawczej dotyczącej szczepień w oparciu o własne badania oraz badania prowadzone przez innych autorów, obejmuje w większości typowe zagadnienia, których wyjaśnienia należało się spodziewać w trakcie realizacji programu eliminacji odry (16). Jednak w toku realizacji tego programu nastąpiło zdarzenie, trudne wcześniej do przewidzenia, które wywołało potrzebę dodatkowych badań epidemiologicznych. Wydarzeniem tym była przytaczana wielokrotnie w literaturze hipoteza o związku szczepień MMR z występowaniem zaburzeń autystycznych u dzieci (17). Autor publikacji pochopnie sformułował ten wniosek na podstawie nieprawidłowo przeprowadzonego badania, przez co spowodował wiele nieporozumień i szkód w realizacji szczepień MMR. Publikacja po 12 latach została przez redakcję *The Lancet* wycofana z wykazu zamieszczonych artykułów (w lutym 2010 roku). Jednak zanim do tego doszło, stanowiła istotny argument dla ruchów antyszczepionkowych do działań mających na celu zaniechanie szczepień tym preparatem i przyczyniło się do istotnego obniżenia poziomów uodpornienia przeciwko odrze, śwince i różyczce w wielu krajach. Pojawiła się więc potrzeba przeprowadzenia badań w celu weryfikacji przytoczonej hipotezy. Na szczęście, wiele prowadzonych w ciągu ostatnich lat badań epidemiologicznych, w tym również badanie własne, nie potwierdziły związku

szczepień MMR z występowaniem autyzmu u dzieci (18). Poza badaniami dotyczącymi bezpieczeństwa szczepionki MMR w odniesieniu do autyzmu i zaburzeń rozwojowych, prowadzone były również inne badania, negujące związki przyczynowo - skutkowe między zastosowaniem szczepionki, a występowaniem innych stanów chorobowych (19, 20). Przeprowadzone badania w szerokim zakresie potwierdziły słuszność zalecenia WHO dla stosowania szczepionki MMR w programie eliminacji odry i różyczki.

Mimo licznych badań, które jednoznacznie wykazują przewagę korzyści ze szczepień nad działaniami ubocznymi, nadal istnieją pewne grupy społeczne bardzo odporne na naukową argumentację. Do pewnych grup religijnych i etnicznych nie przemawiają żadne racjonalne argumenty, dlatego badania epidemiologiczne w tym przypadku nie są w stanie wpłynąć na zmianę postaw wobec szczepień. Pozostawienie tych grup bez uodpornienia przeciwko odrze, może stanowić poważne utrudnienie w osiągnięciu jej eliminacji.

NADZÓR EPIDEMIOLOGICZNY ODRY

Zastosowanie szczepionki MMR pozwala na jednoczesną eliminację odry i różyczki, a w nieodległej przyszłości również świnki. Zwłaszcza łączne podejście do eliminacji odry i różyczki, jako chorób o podobnym przebiegu klinicznym, jest w pełni uzasadnione. Czym lepsza jest kontrola odry, tym łatwiej prowadzić nadzór epidemiologiczny nad różyczką i odwrotnie. Poprawa jakości nadzoru epidemiologicznego nad tymi chorobami jest konieczna podczas realizacji programu ich eliminacji. Stanowi to kolejny obszar badawczy dla epidemiologów (21). W początkowej fazie programu, gdy wskaźniki zaszczepienia nie są jeszcze na wysokim poziomie, badania oceniające sytuację epidemiologiczną odry pozwalają na podejmowanie właściwych strategii szczepień akcyjnych. Po wdrożeniu działań interwencyjnych wyniki badań służą do ewaluacji ich skuteczności. Bardzo ważne jest, aby rzetelna ocena sytuacji epidemiologicznej odry była prowadzona nie tylko dla całego kraju, ale również dla mniejszych regionów administracyjnych, z koniecznością laboratoryjnego potwierdzenia przypadków (22). Bardzo szczegółowe badania epidemiologiczne są konieczne w końcowej fazie realizacji programu w celu dostarczenia wymaganych dowodów na osiągnięcie eliminacji odry.

WSPÓŁPRACA NA RZECZ OSIĄGNIĘCIA ELIMINACJI ODRY

Kluczowym obszarem badawczym o istotnym znaczeniu dla powodzenia programu eliminacji odry

jest zakres czynników, który ma wpływ na akceptację szczepień MMR. Pochopnie formułowane negatywne wnioski i opinie na temat szczepień wywołują trudne do oceny straty w postaci obniżenia wskaźników zaszczepienia i w konsekwencji narażenie wielu osób na ryzyko zachorowań, którym można zapobiegać poprzez szczepienia. Negatywne opinie wynikające z badań łatwiej przedostają się do masowych środków przekazu niż wnioski z badań świadczących o pozytywnym znaczeniu szczepień. Konsekwencje publikacji Wakefielda stanowią przykład, że źle przeprowadzone badanie może wyrządzić istotną szkodę dla profilaktyki odry, świnki i różyczki (23). Powinno to uświadomić pracownikom nauki olbrzymią odpowiedzialność, jaka spoczywa na nich przy prowadzeniu badań. Badania epidemiologiczne są nieodzowne do prawidłowej realizacji programu eliminacji odry, ale jeżeli będą nierzetelnie prowadzone, mogą spowodować trudne do odrobienia opóźnienia lub nawet doprowadzić do niepowodzenia programu.

Eksperci zajmujący się wakcynologią coraz bardziej podnoszą potrzebę nie tylko prowadzenia badań dotyczących szczepień, ale również konieczność szybkiego przekazywania społeczeństwu zrozumiałych informacji uzyskanych na ich podstawie. Ustalono zostały pewne formy przekazu w trosce o propagowanie rzetelnej wiedzy o szczepieniach, które mają służyć nie tylko realizacji programu eliminacji odry i różyczki, ale szczepieniom w szerokim zakresie (Europejski Tydzień Szczepień, międzynarodowa sieć internetowa).

W opinii pacjentów, największym autorytetem w dziedzinie wakcynologii są lekarze podstawowej opieki medycznej kwalifikujący do szczepień. Stanowią oni najważniejszą grupę docelową, której powinna być dostarczana rzetelna i aktualna wiedza na temat szczepień. Lekarze wiedzę tę powinni w odpowiedni sposób przekazywać swoim pacjentom tak, aby wpływać pozytywnie na ich postawę wobec szczepień. Oczywiście nie tylko lekarze powinni być zaangażowani w kształtowanie pozytywnych postaw wobec szczepień. Duża odpowiedzialność spoczywa również w tym zakresie na mediach.

Znaczenia badań epidemiologicznych dla powodzenia programu eliminacji odry jest trudno przecenić. Wpływ badań własnych (o charakterze lokalnym) na realizację programu jest stosunkowo łatwy do oceny, natomiast znaczenie badań dotyczących bezpieczeństwa szczepień MMR będzie uzależnione od przepływu uzyskanych informacji do osób zainteresowanych tą problematyką. Jeżeli tego rodzaju badania nie będą miały możliwości oddziaływania na kształtowanie pozytywnych postaw społeczeństwa wobec szczepień, to ich znaczenie dla progresji programu eliminacji odry będzie niewielkie. Jeżeli przepływ informacji dotyczących badań ograniczy się wyłącznie do środowisk

naukowych, to będą one stanowiły jedynie kolejne potwierdzenie o słuszności kontynuowania programu eliminacji odry przy zastosowaniu szczepionki MMR, ale bez znaczenia dla jego powodzenia.

PODSUMOWANIE

Aby badania epidemiologiczne miały istotny wpływ na prawidłową realizację programu eliminacji odry, powinny obejmować ważną problematykę, wymagającą wyjaśnienia dla potrzeb programu. Konieczne są zarówno badania o znaczeniu lokalnym jak i populacyjnym. W ich prowadzenie powinni być zaangażowani pracownicy nauki ze środowisk uniwersyteckich oraz epidemiolodzy praktycy, zajmujący się nadzorem epidemiologicznym chorób zakaźnych. Chociaż badania epidemiologiczne stanowią podstawę do działań merytorycznych programu eliminacji odry, to nie da się go zrealizować bez właściwego zaangażowania politycznego i ekonomicznego ze strony instytucji do tego celu powołanych oraz bez odpowiedniego wsparcia społecznego. Zaangażowanie społeczne jest uzależnione przede wszystkim od zaufania do bezpieczeństwa i skuteczności szczepień, nie tylko MMR.

PIŚMIENNICTWO

- Makówka A, Gut W, Litwińska B. Podstawy programu eliminacji odry na świecie i w Polsce. *Przegl Epidemiol* 2007; 61(1):135-42.
- Zieliński A. Odporność zbiorowiskowa. *Wakcynologia* wyd. 2. Bielsko-Biała: α -medica press 2007; 46-53.
- Moss WJ, Polack FP. Immune responses to measles and measles vaccine: challenges for measles control. *Viral Immunol* 2001; 14(4):297-309.
- Smith PJ, Singleton JA. Vaccination coverage estimates for selected counties: achievement of Healthy People 2010 goals and association with indices of access to care, economic conditions, and demographic composition. *Public Health Rep* 2008; 123(2):155-72.
- Dombkowski KJ, Lantz PM, Freed GL. Risk factors for delay in age-appropriate vaccination. *Public Health Rep* 2004; 119(2):144-55.
- Rota MC, Massari M, Gabutti G, Guido M, De Donno A, Ciofi degli Atti ML. Measles serological survey in the Italian population: interpretation of results using mixture model. *Vaccine* 2008; 26(34):4403-9.
- Mrożek-Budzyn D, Kiełtyka A. Czynniki wpływające na poprawę realizacji szczepień obowiązkowych dzieci na terenie województwa małopolskiego według oceny świadczeniodawców. *Przegl Epidemiol* 2007; 61:153-162.
- Ipp M, Cohen E, Goldbach M, Macarthur C. Effect of choice of measles-mumps-rubella vaccine on immediate vaccination pain in infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(4):323-6.
- Cohen BJ, Parry RP, Andrews N, Bennett AM, Dennis JH. Laboratory methods for assessing vaccine potency retained in aerosol outputs from nebulizers: application to World Health Organization measles aerosol project. *Vaccine* 2008; 26(27-28):3534-9.
- Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, November 2008-conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84(1-2):1-16.
- Davidkin I, Jokinen S, Broman M, Leinikki P, Peltola H. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up. *J Infect Dis* 2008; 197(7):950-6.
- Saffar MJ, Ajami A, Khalilian AR, Saffar H. The impact of maternal measles-rubella immunization on the 12-month-old infant's immune response to measles-mumps-rubella vaccine immunogenicity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28(7):845-7.
- Bonhoeffer J, Zumbrunn B, Heininger U. Reporting of vaccine safety data in publications: systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14(2):101-6.
- Kohl KS, Magnus M, Ball R, Halsey N, Shadomy S, Farley TA. Applicability, reliability, sensitivity, and specificity of six Brighton Collaboration standardized case definitions for adverse events following immunization. *Vaccine* 2008; 26(50):6349-60.
- Letourneau M, Wells G, Walop W, Duclos P. Improving global monitoring of vaccine safety: a survey of national centres participating in the WHO Programme for International Drug Monitoring. *Drug Saf* 2008; 31(5):389-98.
- Mrożek-Budzyn D. Przyczyny niskiego wykonawstwa i opóźnień w realizacji obowiązkowych szczepień dzieci. *Metody badań. Przegl Epidemiol* 2001; 55:343-53.
- Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhilon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351(9103):637-41.
- Mrożek-Budzyn D, Kiełtyka A, Majewska R. Brak związku między szczepieniami skojarzoną szczepionką przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR), a występowaniem autyzmu u dzieci – wyniki badania kliniczno-kontrolnego. *Przegl Epidemiol* 2009; 63:107-112.
- Hviid A, Melbye M. Measles-mumps-rubella vaccination and asthma-like disease in early childhood. *Am J Epidemiol* 2008; 168(11):1277-83.
- Ahlgren C, Odén A, Torén K, Andersen O. Multiple sclerosis incidence in the era of measles-mumps-rubella mass vaccinations. *Acta Neurol Scand* 2009; 119(5):313-20.
- Muscat M, Bang H, Wohlfahrt J, Glismann S, Molbak K, EUVAC.NET Group. Measles in Europe: an epidemiological assessment. *Lancet* 2009; 373(9661):383-9.
- Mrożek Budzyn D. Ewolucja programu eliminacji odry na terenie województwa małopolskiego. *Przegl Epidemiol* 2005; 59:833-840.
- Smith MJ, Ellengerg SS, Bell LM, Rubin DM. Media coverage of the measles-mumps-rubella vaccine and autism controversy and its relationship to MMR immunization rates in the United States. *Pediatrics* 2008; 121(4):836-43.

Otrzymano: 1.06.2010 r.

Zaakceptowano do druku: 8.06.2010 r.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Dorota Mrozek-Budzyn

Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM

ul. Kopernika 7a

31- 034 Kraków

e-mail: dorotamrozek@tlen.pl