

Elżbieta Ołdak

CZY SZCZEPIENIE PRZECIW OSPIE WIETRZNEJ JEST SKUTECZNE I JAK DŁUGO UTRZYMUJE SIĘ OCHRONA PRZED ZACHOROWANIEM?

IS VACCINATION AGAINST VARICELLA EFFICACIOUS AND HOW LONG DOES THE PROTECTION LAST?

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Dzieci, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Pomimo dostępności szczepionek przeciw ospie wietrznej, niewiele krajów zdecydowało się na wprowadzenie tych szczepień do powszechnych programów szczepień. Zasadnicze obawy budzi skuteczność szczepionek w ochronie przed ospą wietrzną i półpasiec, jak również czas utrzymywania się odporności poszczepiennej. W niniejszej pracy przedstawiono aktualną klasyfikację odmian wirusa ospy wietrznej, testy laboratoryjne stosowane do oceny odpowiedzi humoralnej organizmu wobec antygenów wirusa szczepionkowego OKA oraz korzyści powszechnych szczepień w USA (od 1995 roku) i w Niemczech (od 2004 roku). Analizie poddano również współczesne poglądy na temat potencjalnego wzrostu zapadalności na półpasiec, po wprowadzeniu powszechnych szczepień przeciw ospie wietrznej.

Słowa kluczowe: ospa wietrzna, półpasiec, szczepienia, skuteczność

Abstract

Despite the availability of varicella vaccines, few countries have introduced a universal varicella vaccination to their national immunisation programmes. Major concerns are vaccine efficacy against varicella and herpes zoster as well as duration of post-vaccination protection. This review study presents up-to-date classification of varicella-zoster viral clades, sensitive laboratory tests used for assessment of humoral response against the vaccine-type virus OKA antigens in vaccinees, and benefits of universal varicella vaccination in the USA (since 1995) and in Germany (since 2004). Current views on potential rise in zoster incidence after implementation of routine varicella immunisation have been also analyzed.

Key words: varicella, herpes-zoster, immunisation, efficacy

DEV. PERIOD MED., 2013, XVII, 4, 341-346

VARICELLA-ZOSTER WIRUS (VZV)

Ospę wietrzną i półpasiec wywołuje jeden i ten sam wirus znany jako *varicella-zoster virus* (VZV), należący do rodziny *Herpesviridae*, podrodziny *alfa-herpesvirus*. Na podstawie wyników badań molekularnych udokumentowano, że istnieje kilka linii genetycznych VZV występujących z różną częstością w krajach o klimacie umiarkowanym i tropikalnym (1, 2, 3). Według ujednoliconej nomenklatury zaproponowanej przez Bauera i wsp., genotypy VZV o poznanym w pełni genomie zostały sklasyfikowane jako

główne linie genetyczne 1-5, a pozostałe dwa genotypy VZV, których sekwencji genowych nie udało się jeszcze dokładnie poznać określa się jako VI i VII (4). W krajach o klimacie umiarkowanym tj. w Europie i Ameryce Północnej dominują szczepy VZV wirusów należące do linii genetycznej 1 i 3. W dziewiętnastu krajach Europy Zachodniej, poza Hiszpanią, linie genetyczne 1 i 3 reprezentują łącznie 87% wszystkich krążących szczepów VZV (5). Szczepy VZV linii genetycznych 4 i 5 izolowane są częściej od chorych, zamieszkujących Afrykę i Azję podczas gdy w Japonii i Australii powszechnie występują szczepy należące do

linii genetycznej 2. Generalnie, VZV jest wirusem stabilnym a różnice w sekwencjach genowych poszczególnych linii genetycznych VZV są niewielkie i dotyczą pojedynczych genów zlokalizowanych w wielu otwartych ramkach odczytu. Pomimo kilku odmian genetycznych wirusów VZV, typ serologiczny wydaje się jeden (6). Oznacza to, jak potwierdziły wyniki badań doświadczalnych przeprowadzonych w Niemczech, że zakażenie powodowane jedną odmianą genetyczną VZV wzbudza odpowiedź humoralną i komórkową ukierunkowaną przeciw wielu różnym szczepom wirusa krążącym w populacji ludzkiej (3).

ŻYWY, ATENUOWANY WIRUS SZCZEPIONKOWY VZ – VOKA

W latach siedemdziesiątych ubiegłego stulecia, japoński lekarz i naukowiec *Michiaki Takahashi* pozyskał dziki szczep wirusa VZ od 3-letniego dziecka o nazwisku Oka, chorego na ospę wietrzną. Wirus został poddany procesowi wielokrotnego pasażowania, wykorzystując model zastosowany przez Sabina przy atenuacji poliovirusów (7, 8). Prace zakończyły się sukcesem w roku 1974. Opracowana w Japonii przez Instytut Biken w Osace prototypowa szczepionka zawierała żywe, atenuowane wirusy VZ w ilości >1000 pfu na dawkę i odpowiednie stabilizatory. Po próbach na zwierzętach, szczepionka była stosowana początkowo u zdrowych ochotników za ich zgodą. Była ona dobrze tolerowana, immunogenna i skuteczna. W 1985 roku szczep OKA, należący do linii genetycznej-2, został wybrany przez Światową Organizację Zdrowia jako najbardziej pożądany, atenuowany szczep szczepionkowy przeciw ospie wietrznej (9). Obecnie wszystkie szczepionki przeciw ospie wietrznej, stosowane do szczepienia około 32 milionów osób rocznie, zawierają atenuowany szczep Oka i produkowane są przez Glaxo SmithKline Biologicals (GSK), Merck & Co., Instytut Biken w Japonii i Green Cross Vaccine Corp., w Południowej Korei (6). W Japonii, szczepionka Biken została zatwierdzona do stosowania najwcześniej, bo już we wrześniu 1986 roku i jest dostępna na rynku od marca 1987 (10). W Polsce jest zarejestrowana jedna monowalentna szczepionka przeciw ospie wietrznej (Varilrix™ firmy Glaxo SmithKline Biologicals) i jedna skojarzona z odrą, świnką i różyczką – Priorix Tetra™ (Glaxo SmithKline Biologicals). Szczepionka Varilrix™ jest dopuszczona do stosowania u osób zdrowych od ukończenia 9. miesiąca życia natomiast Priorix Tetra™ jest wskazana do czynnego uodpornienia przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej dzieci po ukończeniu 11. miesiąca życia do 12. roku życia włącznie. W szczególnych okolicznościach zagrożenia epidemicznego można rozważyć podanie szczepionki skojarzonej wcześniej, to jest u niemowląt w wieku 9-10 miesięcy (11).

SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIEŃ PRZECIWIW OSPIE WIETRZNEJ

Naturalne zakażenie VZV i przebycie ospy wietrznej pozostawia u większości osób trwającą do końca życia

ochronę przed ponownym zachorowaniem. Wykazano, że odpowiedź humoralna po zakażeniu dzikim wirusem VZ może być ponad 10-krotnie wyższa niż po szczepieniu (12). Powtórne zachorowania na ospę wietrzną są jednak możliwe chociaż występują rzadko (13, 14). Po pierwszym kontakcie z antygenami VZV organizm zakażony rozwija swoistą odpowiedź immunologiczną – humoralną i komórkową. Specyficzne przeciwciała odgrywają istotną rolę w neutralizacji wolnych cząstek wirusa VZ, a więc w ochronie przed ponownym zakażeniem ale ich obecność nie jest konieczna w procesie zdrowienia. Potwierdzeniem powyższej tezy może być niepowikłany przebieg ospy wietrznej u dzieci z wrodzoną agammaglobulinemią i podobny odsetek klinicznie jawnej reaktywacji zakażenia (półpaśca) u osób z agammaglobulinemią w porównaniu do osób ze sprawnym układem immunologicznym (15). Z kolei odpowiedź komórkowa odgrywa zasadniczą rolę w ograniczaniu choroby i ochronie przed reaktywacją zakażenia latentnego. Osoby z niedoborem limfocytów T lub zaburzoną ich funkcją czyli niemowlęta, osoby starsze oraz osoby w immunosupresji w wyniku chorób nowotworowych czy po przeszczepie szpiku względnie narządów znacznie częściej narażone są na ciężki czy powikłany przebieg ospy wietrznej oraz reaktywację zakażenia w postaci półpaśca (14).

Skuteczność szczepień przeciw ospie wietrznej można oceniać co najmniej w dwojaki sposób – monitorując epidemiologię choroby w okresie przed i po wprowadzeniu szczepień oraz oceniając immunogenność szczepionek, czyli zdolność atenuowanych wirusów OKA do indukowania produkcji swoistych przeciwciał w stężeniu zapewniającym ochronę przed zachorowaniem (serokonwersja) (16). Testy do wykrywania swoistych przeciwciał skierowanych przeciw antygenom wirusa VZ zostały opracowane w tym samym roku, w którym uzyskano prototypową szczepionkę przeciw ospie wietrznej tj. w 1974 (14). W kolejnych latach były one udoskonalane, aby zwiększyć ich czułość i swoistość. Współcześnie, na rynku dostępnych jest wiele zestawów do badania stężenia swoistych przeciwciał przeciw antygenom VZV po naturalnym zakażeniu, ale zbyt mało czułych do oceny serokonwersji po szczepieniu. Do celów naukowych stosowane są bardziej czułe i specyficzne testy, takie jak fluorescencyjny test FAMA (*fluorescent antibodies to membrane antibodies*) i test immunoenzymatyczny swoisty dla glikoprotein otoczki wirusa VZ (gpELISA) (17,18). W badaniach przedlicencyjnych były one stosowane do oceny immunogenności szczepionek produkowanych przez firmy GSK i Merck. Wyniki okazały się obiecujące. Jedynie 2% zdrowych dzieci i 6% dorosłych nie odpowiedziało produkcją swoistych przeciwciał po podaniu jednej dawki szczepionki (19, 20). Obserwowany wysoki odsetek serokonwersji po 6-8 tygodniach od szczepienia nie jest jednak równoważny z ochroną przed zachorowaniem. Należy udokumentować jak długo utrzymują się przeciwciała, czy skutecznie chronią przed zachorowaniem po kontakcie z VZV i jak długo utrzymuje się ta ochrona. Wyniki długofalowych badań obserwacyjnych wykazały, że jedna dawka szczepionki chroni przed zachorowaniem około 80-85% zdrowych dzieci, a dwie dawki zwiększają ochronę do 98% (21, 22). Niewiele jest w badaniach laboratoryjnych dowodów dokumentujących utrzymywanie się lub

wygasanie odporności humoralnej i komórkowej w miarę upływu czasu od szczepienia (23, 24, 25, 26). W badaniach japońskich i amerykańskich raportowano utrzymywanie się wysokiego stężenia swoistych przeciwciał i odpowiedzi komórkowej przez okres dwudziestu lat po szczepieniu (24, 25, 26). Gdyby odpowiedź immunologiczna po szczepieniu wygasła u wszystkich osób szczepionych należałoby się spodziewać wzrostu liczby przypadków zachorowań i coraz cięższego przebiegu ospy wietrznej mimo szczepienia (*breakthrough varicella*) w miarę upływu lat od szczepienia a taka sytuacja nie ma miejsca. Niepokoi jednak fakt, że u 10-34% dzieci szczepionych jedną dawką szczepionki występują objawy ospy wietrznej w okresie dziesięciu lat obserwacji (19, 27). Ospa wietrzna mimo szczepienia jest definiowana jako zakażenie dzikim wirusem VZV po co najmniej 42 dniach od szczepienia. Z reguły choroba ma łagodny przebieg (do 50 wykwitów skórnych), trwa krótko (3-4 dni) i nie daje powikłań typowych dla ospy wietrznej u osób nieszczepionych (26). Przypadki ospy wietrznej stwierdzane mimo szczepienia, mogą być spowodowane pierwotnym niepowodzeniem szczepienia rozumianym jako brak serokonwersji po szczepieniu. Takie zjawisko obserwowane jest również w przypadku innych szczepień. Jednak ogniska epidemiczne ospy wietrznej raportowane u dzieci szczepionych, po ekspozycji w przedszkolach i szkołach wskazują raczej na wtórne niepowodzenie szczepienia (po pierwotnej serokonwersji wygasanie odporności humoralnej) (28, 29). Wśród przyczyn wtórnego niepowodzenia szczepień przeciw ospie wietrznej wymienia się między innymi: nieodpowiednie przechowywanie szczepionki czy niewłaściwą technikę szczepienia, podaż pierwszej dawki <14. miesiąca życia, podaż szczepionki w odstępie krótszym niż 4 tygodnie od innej zawierającej żywe drobnoustroje, astma leczona kortykosteroidami u osoby szczepionej oraz czas, jaki upłynął od szczepienia (>30 miesięcy) (30). W związku z powyższym w celu poprawy skuteczności szczepień, Centrum Kontroli Zakażeń (CDC) w USA zarekomendowało w roku 2006 wprowadzenie dwudawkowego schematu szczepienia niezależnie od wieku szczepionych. W Polsce dwudawkowy schemat szczepienia obowiązuje od roku 2010 (11).

KLINICZNA SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIEŃ – DOŚWIADCZENIA AMERYKAŃSKIE I NIEMIECKIE

Najbardziej wiarygodnym dowodem klinicznej skuteczności szczepień jest poprawa wskaźników epidemiologicznych (wskaźniki zachorowalności, chorobowości, zgonów, hospitalizacji itp.) dotyczących ospy wietrznej w populacji po wprowadzeniu szczepień w porównaniu do okresu przed ich wprowadzeniem. Stany Zjednoczone Ameryki, jako pierwsze, włączyły szczepienie przeciw ospie wietrznej do programu powszechnych szczepień. Przed wprowadzeniem szczepień w roku 1995, roczna liczba zachorowań na ospę wietrzną zbliżona była do liczebności kohorty urodzeniowej czyli 4 milionów, co w przeliczeniu na liczbę mieszkańców oznaczało 15 do 16 przypadków na 1000. Większość przypadków (85%) dotyczyła dzieci poniżej 15 roku życia z najwyższymi

współczynnikami zachorowalności w grupie wiekowej do 5. roku życia. Wprawdzie ospa wietrzna uważana była za łagodną chorobę, to jednak była powodem od 11 000 do 13 500 hospitalizacji oraz przyczyną 100 do 150 zgonów rocznie (31). Masowość zachorowań indukowała niebagatelne koszty społeczne szacowane na ponad 1,5 bilionów dolarów rocznie. Po wprowadzeniu szczepień, odsetek zaszczepionych dzieci w wieku 19-35 miesięcy systematycznie wzrastał od 27% w roku 1997 do 89% w roku 2006, a liczba zachorowań i hospitalizacji z powodu ospy wietrznej wyraźnie spadała. Dane na temat zapadalności na ospę w całym kraju nie były dostępne, ponieważ system obowiązkowego monitorowania choroby wdrożono w USA dopiero w roku 2005. System czynnego monitorowania (sentinel) był jednak prowadzony od 1995 roku w dwóch społecznościach – Zachodniej Filadelfii (Pensylwania) i Dolinie Antelope (Kalifornia). W obu społecznościach odnotowano spadek zachorowań na ospę wietrzną o 76-78% w roku 2000 (wyszczepialność rzędu 82-84%) i o 90% (wyszczepialność rzędu 92-94%) w roku 2005, w porównaniu do roku 1995 (32, 33). Obserwowany spadek był najwyższy wśród dzieci w wieku 1-9 lat ale obniżenie wskaźników zachorowalności odnotowano również u nieszczepionych niemowląt oraz u osób dorosłych co pośrednio świadczy o odporności populacyjnej w wyniku zmniejszenia transmisji wirusa. Po wprowadzeniu szczepień odnotowano również wyraźny spadek hospitalizacji i liczby zgonów związanych z ospą wietrzną. Ogółem, liczba hospitalizacji zmniejszyła się o 88% w latach 1994-2002 (34). Spadek liczby hospitalizacji zarejestrowano we wszystkich grupach wiekowych: 100% wśród niemowląt, 91-92% w grupie osób poniżej 20. roku życia i 78% wśród osób w wieku 20-49 lat (35). Wydatki związane z leczeniem szpitalnym zmniejszyły się o 74%, co w liczbach bezwzględnych szacowano na blisko 63 miliony dolarów (34). Istotną korzyścią szczepień był wyraźny spadek zgonów związanych z ospą wietrzną. W grupie osób poniżej 50. roku życia współczynniki zgonów obniżyły się o ponad 74% we wszystkich przedziałach wiekowych jednak największy spadek odnotowano wśród dzieci w wieku 1-4 lata (92%) oraz w wieku 5-9 lat (89%) (35). Systematyczny spadek zachorowań, hospitalizacji i zgonów obserwowano w USA do roku 2003 a następnie do roku 2006 utrzymywał się na podobnym poziomie. Oznaczało to, że jedno-dawkowy schemat szczepienia wyczerpał swoje możliwości w kontroli zakażeń. W celu zwiększenia skuteczności szczepień, Doradczy Komitet ds. Szczepień (ACIP) Amerykańskiej Akademii Pediatrii zarekomendował wprowadzenie drugiej dawki szczepionki jako szczepienia powszechnego w celu wzmocnienia odpowiedzi humoralnej i komórkowej przeciw wirusom VZ. Podaż drugiej dawki szczepionki skorelowano ze szczepieniem przeciw odrze, śwince i różyczce czyli w 3 do 5 lat po podaniu pierwszej dawki. Badania potwierdziły, że wzmocnienie odporności obserwowane po drugiej dawce szczepionki, podanej w okresie od 6 tygodni do 3 miesięcy po pierwszej, jest porównywalne do tej po podaniu drugiej dawki w terminie późniejszym, to jest po 3 do 5 lat po pierwszej dawce (36).

Podobne korzyści z wprowadzenia powszechnych szczepień zarejestrowano w Niemczech. Niemcy są pierwszym krajem w Europie, w którym wprowadzono w roku 2004 powszechne szczepienia przeciw ospie wietrznej. Przed wprowadzeniem rutynowych szczepień zachorowania na ospę wietrzną były powszechne. Roczna liczba przypadków ospy wietrznej w Niemczech zbliżona była do liczebności kohorty urodzeniowej i wynosiła 760 000. Powikłania związane z ospą wietrzną stanowiły od 3,2% do 5,6% wszystkich przypadków, z czego rocznie około 10 chorych umierało a 15 pozostawało z trwałymi następstwami powikłań (37). W Niemczech ospa wietrzna nie podlega obowiązkowi zgłaszania. Nadzór epidemiologiczny nad chorobą jest wybiórczy (sentinel). W okresie kolejnych 4 lat (2005-2009) po wprowadzeniu szczepień jednostki rejestrujące przypadki ospy wietrznej odnotowały 55% spadek liczby zachorowań. Najwyższy spadek rejestrowanych przypadków choroby odnotowano w grupie wiekowej 0-4 lata (63%) i 5-9 lat (38%), ale w grupie wiekowej powyżej 20. roku życia rejestrowana liczba zachorowań zmniejszyła się aż o 75%. W miarę upływu lat poprawiały się również wskaźniki wyszczepialności (38). Rejestrowany spadek zachorowań na ospę wietrzną nie można tłumaczyć trendem sekularnym. Potwierdzają ten fakt dane na temat liczby hospitalizowanych osób z powodu ospy wietrznej w okresie przed i po wprowadzeniu powszechnych szczepień. Przed wprowadzeniem szczepień średnia roczna liczba hospitalizacji związanych z ospą wietrzną wynosiła 1957 osób i wahała się od 1806 w 2002 roku do 2316 w 2004 (38). Najwyższy spadek liczby hospitalizowanych w przeliczeniu na 100 000 populacji odnotowano w grupie wiekowej 0-4 lat życia, z ponad 20/100 000 w latach 1994-2004 do 10/100 000 w roku 2007. Wprawdzie proporcjonalnie więcej zachorowań obserwowano w starszych grupach wiekowych to jednak w liczbach bezwzględnych zachorowania na ospę wietrzną obniżyły się we wszystkich grupach wiekowych. Wbrew obawom nie odnotowano zwiększonej liczby powikłań w starszych grupach wiekowych (38).

OBAWY PRZED WPROWADZANIEM POWSZECHNYCH SZCZEPIEN

Pomimo udokumentowanych korzyści z powszechnych szczepień przeciw ospie wietrznej, niewiele państw na świecie i w Europie zdecydowało się na ich wprowadzenie do programów szczepień ochronnych. W niektórych państwach, w tym w Polsce, szczepienia są obowiązkowe jedynie dla dzieci z grup ryzyka i dla osób z najbliższego otoczenia tych dzieci (członków rodzin). Wśród przyczyn odradzania powszechnych szczepień przeciw ospie wietrznej najczęściej wymienia się obawy przed zwiększeniem liczby zachorowań na półpasiec u osób szczepionych i nieszczepionych. Zagadnienie, czy zmniejszona po wprowadzeniu powszechnych szczepień ekspozycja na dziki wirus VZ doprowadzi do wzrostu liczby przypadków półpaśca w nieszczepionej populacji osób starszych, było szeroko dyskutowane. W oparciu o hipotezę zakładającą, że ekspozycja na krążący w środowisku dziki wirus VZ wzmacnia odpor-

ność organizmu zakażonego przeciw reaktywacji zakażenia i w konsekwencji ujawnienia się półpaśca, opracowano modele matematyczne prognozujące częstość występowania półpaśca wiele lat po wprowadzeniu powszechnych szczepień (13, 39, 40). Wyliczenia matematyczne wskazują na możliwy wzrost zachorowań na półpasiec u osób starszych w okresie około 40 do 60 lat od wprowadzenia szczepień a następnie wyraźny spadek zachorowań (39, 40). Jednakże, przewidywany wzrost zachorowań w dużym stopniu zależałby od rozpowszechnienia ospy wietrznej przed wprowadzeniem szczepień jak i od stopnia wyszczepienia populacji po wprowadzeniu szczepień. W modelu opracowanym dla trzech krajów europejskich, przewidywany wzrost zachorowań na półpasiec byłby najwyższy w Finlandii – o około 17-32%, niewielki we Włoszech – o około 2,5-3%, podczas gdy w Wielkiej Brytanii wprowadzenie szczepień mogłoby nawet ograniczyć liczbę notowanych przypadków półpaśca (40). Niezależnie od publikowanych wyników opracowań matematycznych istotny jest rzeczywisty nadzór epidemiologiczny nad przypadkami półpaśca w krajach, które wprowadziły szczepienie przeciw ospie wietrznej do swoich programów szczepień powszechnych. Wyniki badań epidemiologicznych po wprowadzeniu szczepień nie są jednoznaczne. Wprawdzie istnieją doniesienia potwierdzające wzrost zachorowań na półpasiec w krajach, które wprowadziły powszechne szczepienia, jednakże wzrost zachorowalności na półpasiec obserwowany jest również w społecznościach nieszczepionych lub był obserwowany jeszcze przed wprowadzeniem powszechnych szczepień (14, 40). Rozwój klinicznych objawów półpaśca u osób szczepionych występuje znacznie rzadziej niż po naturalnym zakażeniu i dotyczy zarówno osób wydolnych immunologicznie jak i osób o obniżonej odporności. U zaszczepionej populacji osób dorosłych, współczynnik zapadalności na półpasiec był bardzo niski i wynosił 0,9 na 1000 osobolat obserwacji czyli znacznie niższy niż w populacji nieszczepionej (6). Wśród dzieci zakażonych wirusem HIV, po szczepieniu przeciw ospie wietrznej nie odnotowano ani jednego przypadku zachorowania na półpasiec (14)]. Co więcej, u około 1/3 chorych na półpasiec wśród osób szczepionych przyczyną reaktywacji jest dziki wirus VZ.

Podsumowując, po blisko 40 latach od wynalezienia szczepionki i po blisko 20 latach od wprowadzenia jej do programu powszechnych szczepień, wyniki licznych badań klinicznych i epidemiologicznych potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność szczepień w zakresie ograniczenia skali zachorowań na ospę wietrzną, liczby powikłań, hospitalizacji i zgonów powiązanych z zakażeniem wirusami VZ. Przypadki ospy wietrznej mimo szczepienia zdarzają się ale mają z reguły łagodny i niepowikłany przebieg. Oczywiście decyzja dotycząca włączenia szczepień przeciw ospie wietrznej do obowiązkowego programu szczepień ochronnych powinna być poprzedzona wiarygodnym rozpoznaniem epidemiologii choroby w określonej społeczności, wyliczeniem rachunku korzyści do poniesionych na szczepienia kosztów i prowadzeniem stałego nadzoru w zakresie liczby zachorowań na ospę wietrzną i półpasiec, liczby hospitalizacji, liczby i charakteru powikłań po zakażeniu naturalnym i po szczepieniu w całej populacji i w poszczególnych grupach wiekowych, liczby

zgonów z powodu ospy wietrznej i półpaśca, liczby osób zaszczepionych jak i liczby i charakteru powikłań poszczepiennych.

PIŚMIENNICTWO

1. Barrett-Muir W, Scott F, Aaby P, John J, Matondo P, Chaudhry Q, Siqueira M, Poulsen A, Yaminishi K, Breuer J: Genetic variation of varicella-zoster virus: evidence for geographical separation of strains. *J. Med. Virol.*, 2003, 70, S42-S47.
2. Loparev V, Marto E, Rubtcova E, Rodrigo C, Piette J, Caumes E, Vernant J, Schmid D, Fillet A: Toward universal varicella-zoster virus (VZV) genotyping: diversity of VZV strains from France and Spain. *J. Clin. Microbiol.*, 2007, 45, 559-563.
3. Sauerbrei A, Stefanski J, Gruhn B, Wutzler P: Immune response of varicella vaccinees to different varicella-zoster genotypes. *Vaccine.*, 2011, 29, 3873-3877.
4. Breuer J, Grose C, Norberg P, Tipples G, Schmid D: A proposal for a common nomenclature for viral clades that form the species varicella-zoster virus: summary of VZV Nomenclature Meeting 2008. Barts and the London School of Medicine and Dentistry, 24-25 July 2008. *J. Gen. Virol.*, 2010, 91, 821-828.
5. Schmidt J, Sauerbrei A: Evolution and worldwide distribution of varicella-zoster clades. *Infect. Gen. Evol.*, 2011, 11, 1-10.
6. Hambleton S, Gershon A: Preventing varicella-zoster disease. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2005, 18, 70-80.
7. Gershon A: Live attenuated varicella vaccine. *J. Infect. Dis.*, 1997, 1, 130-134.
8. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T, Isomura S: Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet*, 1974, 2, 1288-1290.
9. WHO Experts Committee on Biological Standardization. Requirements for varicella vaccine (live). Requirements for biological substances no. 36. WHO, Geneva, 1985, 102-133.
10. Asano Y: Varicella vaccine: the Japanese experience. *J. Infect. Dis.*, 1996, 174 suppl 3, 310-313.
11. Jackowska T, Chybicka A, Czajka H, Dobrzańska A, Duszczyk E, Hryniewicz W, Lukas W, Marczyńska M, Oldakowska A, Stefanoff P, Wysocki J, Szenborn L: Rekomendacje Zespołu Ekspertów dotyczące stosowania dwudawkowego schematu szczepień przeciw ospie wietrznej. *Pediatr. Pol.* 2010, 85, 243-250.
12. Ndume P, Cradock-Watson J, Levinsky R: Natural and artificial immunity to varicella zoster virus. *J. Med. Virol.* 1988, 25, 181-187.
13. Junker A.K., Angus E., Thomas E.: Recurrent varicella-zoster infections in apparently immunocompetent children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1991, 10, 560-575.
14. Gershon A.: Varicella vaccines and their implications for development of HSV vaccines. *Virology*, 2013, 435, 29-36.
15. Gershon A., Gershon M., Breuer J., Levin M., Oaklander A., Griffiths P.: Advances in the understanding pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J. Clin. Virol.*, 2010, 48, suppl 1, S2-S7.
16. Watson B.: Humoral and cell-mediated immune response in children and adults after 1 and 2 doses of varicella vaccine. *J. Infect. Dis.*, 2008, 197, S143-S146.
17. Breuer J., Schmid D., Gershon A.: Use and limitation of varicella-zoster virus-specific serological testing to evaluate breakthrough disease in vaccinees and to screen for susceptibility to varicella. *J. Infect. Dis.*, 2008, 197 suppl 2, S147-S151.
18. Provost P, Krah D, Kuter B, Morton D, Schofield T, Wasmuth E, White C, Miller W, Ellis R: Antibody assays suitable for assessing immune responses to live varicella vaccine. *Vaccine*, 1991, 9, 111-116.
19. Johnson C, Rome L.P, Stancin T, Kumar M: Humoral immunity and clinical reinfections following varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics*, 1989, 84, 418-421.
20. Gershon A, Steinberg S: Live attenuated varicella vaccine: protection in healthy adults compared with leukemic children. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. *J. Infect. Dis.*, 1990, 161, 661-666.
21. Michalik D, Steinberg S, LaRussa P, Edwards K, Wright P, Arvin A, Gans H, Gershon A: Primary vaccine failure after 1 dose of varicella vaccine in healthy children. *J. Infect. Dis.*, 2008, 197, 944-949.
22. Shapiro E, Vazquez M, Esposito D, Holabird N, Steinberg S, Dziura J, Larussa P, Gershon A: Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children. *J. Infect. Dis.* 2011, 203, 312-315.
23. Vazquez M, LaRussa P, Gershon A, Niccolai L, Muehlenbein C, Steinberg S, Shapiro E: Effectiveness over time of varicella vaccine. *J. Am. Microbiol.*, 2004, 291, 851-855.
24. Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, Kobayashi I, Yazaki T, Shibata M, Tsuzuki K, Ito S: Experience and reason: Twenty year follow up of protective immunity of the Oka live varicella vaccine. *Pediatrics*, 1994, 94, 524-526.
25. Arvin A, Gershon A: Live attenuated varicella vaccine. *Annu. Rev. Microbiol.* 1996, 50, 59-100.
26. Ampofo K, Saiman L, LaRussa P, Steinberg S, Annunziato P, Gershon A: Persistence of immunity to live attenuated varicella vaccine in healthy adults. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, 34, 774-779.
27. Clements D.A., Zaref J, Bland C, Walter E, Coplan P.: Partial uptake of varicella vaccine and the epidemiological effect on varicella disease in 11 day-care centers in North Carolina. *Arch. Pediat. Adolesc. Med.*, 2001, 155, 433-461.
28. Galil K, Lee B, Strine T, Carraher C, Baughman A, Eaton M, Montero J, Seward J: Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 1909-1915.
29. Lee B, Feaver S, Miller C, Hedberg C, Ehresmann K: An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: policy implications. *J. Infect. Dis.*, 2004, 190, 477-483.
30. Gershon A: Varicella-zoster vaccine. W: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore P, Roizman B, Whitley R, Yamanishi K. (Ed) *Human Herpesviruses: Biology, Therapy and Immunoprophylaxis*. Cambridge. Cambridge University Press, 2007, rozdział 70, Dostępne z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47446/>
31. Schmid D, Jumaan D: Impact of varicella vaccine on varicella-zoster virus dynamics. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2010, 2, 202-217.
32. Seward J, Watson B, Peterson C, Pelosi J, Zhang J, Maupin T, Goldman G, Tabony L, Brodovicz K, Jumaan A, Wharton M: Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA*, 2002, 287, 606-611.
33. Guris D, Jumaan A, Mascola L, Watson B, Zhang J, Chaves S, Gargiullo P, Perella D, Civen R, Seward J: Changing varicella epidemiology in active surveillance sites: United States, 1995-2005. *J. Infect. Dis.*, 2008, 197(suppl 2), S71-S75.

34. Zhou F, Harpaz R, Jumaan A, Winston C, Shefer A: Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA*, 2005, 294, 797-802.
35. Nguyen H, Jumaan A, Seward J.: Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 450-458.
36. Marin M, Meissner H, Seward J.: Varicella prevention in the United States: A review of successes and challenges. *Pediatrics*, 2008, 122, e744-e751.
37. Wutzler P, Knuf M, Liese J.: Varicella: efficacy of two-dose vaccination in childhood. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2008, 105, 567-572.
38. Siedler A, Arndt U.: Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany. *Euro Surveill.*, 2010, 15:pii=19530. Dostępne z: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19530>
39. van Hoek A, Melegaro A, Zagheni E, Edmunds W, Gay N.: Modelling the impact of a combined varicella and zoster vaccination programme on the epidemiology of varicella zoster virus in England. *Vaccine*, 2011, 29, 2411-2420.
40. Poletti P, Melegaro A, Ajelli M, del Fava E, Guzzetta G, Faustini L, Tomba G, Lopalco P, Rizzo C, Merler S, Manfredi P.: Perspectives on the impact of varicella immunization on Herpes zoster. A model-based evaluation from three European countries. *PLoS ONE*, 2013, 8: e60732. doi:10.1371/journal.pone.0060732

Konflikt interesu/Conflicts of interest

Autorka pracy nie zgłasza konfliktu interesów.
The Author declare no conflict of interest.

Nadesłano/Received: 9.07.2013 r.

Zaakceptowano/Accepted: 20.08.2013 r.

Dostępne online/Published online

Adres do korespondencji:

Elżbieta Oldak

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Dzieci

Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny

im. L. Zamenhoffa

ul. J. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok

tel. (85) 745-06-85

e-mail: elzbieta.oldak@umb.edu.pl