

Hexacima® - szczepionka skojarzona
przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi,
wirusowemu zapaleniu wątroby typu B,
poliomyelitis i *Haemophilus Influenzae*
typu b

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2020

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Sanofi Pasteur Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17,
00-203 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	7
2 Problem zdrowotny.....	8
2.1 Błonica	8
2.1.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	8
2.1.2 Etiologia i patogenezę	8
2.1.3 Rozpoznawanie.....	8
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	9
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	9
2.2 Tężec.....	10
2.2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	10
2.2.2 Etiologia i patogenezę	10
2.2.3 Rozpoznawanie.....	10
2.2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	10
2.2.5 Aktualne postępowanie medyczne	11
2.3 Krztusiec.....	12
2.3.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	12
2.3.2 Etiologia i patogenezę	12
2.3.3 Rozpoznawanie.....	12
2.3.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	12
2.3.5 Aktualne postępowanie medyczne	13
2.4 Poliomyelitis	13
2.4.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	13
2.4.2 Etiologia i patogenezę	13
2.4.3 Rozpoznawanie.....	14
2.4.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	14
2.4.5 Aktualne postępowanie medyczne	14
2.5 Wirusowe zapalenie wątroby typu B.....	14
2.5.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	14
2.5.2 Etiologia i patogenezę	15
2.5.3 Rozpoznawanie.....	15
2.5.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	15
2.5.5 Aktualne postępowanie medyczne	16
2.6 <i>Haemophilus influenzae</i> typ b	16

2.6.1	Definicja problemu zdrowotnego.....	16
2.6.2	Etiologia i patogenezę	16
2.6.3	Rozpoznawanie.....	16
2.6.4	Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	17
2.6.5	Aktualne postępowanie medyczne	17
2.7	Szczepienia ochronne	18
2.7.1	Program Szczepień Ochronnych.....	19
2.7.2	Szczepionki skojarzone	27
2.7.3	Zadania poszczególnych organów w systemie obowiązkowych szczepień ochronnych	34
2.8	Epidemiologia i obciążenie chorobą	36
2.9	Poziom wyszczepialności w Polsce	39
2.9.1	Stan zaszczepienia.....	39
2.9.2	Spadająca liczba zaszczepionych osób.....	42
2.10	Stan systemu szczepień ochronnych w Polsce wg NIK.....	43
2.10.1	Standardy bezpieczeństwa w zakresie szczepionek	44
2.10.2	Stan realizacji obowiązkowych szczepień ochronnych	45
2.11	Rekomendacje i wytyczne kliniczne	46
3	Wybór populacji docelowej	50
4	Interwencja	52
4.1	Charakterystyka interwencji.....	52
4.2	Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	54
4.3	Przeciwwskazania	55
4.4	Przedawkowanie	55
4.5	Działania niepożądane	55
4.5.1	Podsumowanie profilu bezpieczeństwa.....	55
4.5.2	Zestawienie działań niepożądanych.....	56
4.5.3	Opis wybranych działań niepożądanych	57
4.5.4	Możliwe działania niepożądane.....	57
4.5.5	Inne grupy dzieci i młodzieży	57
4.5.6	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	57
4.6	Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach.....	59
4.7	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	59
4.8	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	61
4.9	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	62
5	Komparatory	63
5.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	63
5.2	Charakterystyka komparatorów	64
5.2.1	Charakterystyka szczepionki przeciw DTP.....	64
5.2.2	Charakterystyka szczepionki przeciw <i>Haemophilus influenzae</i> typ b.....	69

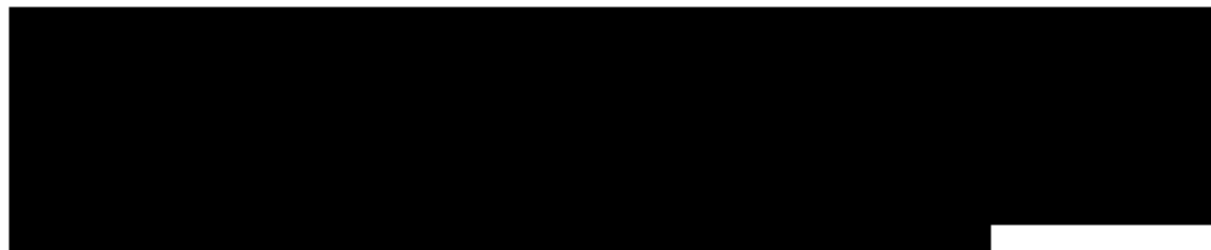
5.2.3	Charakterystyka szczepionki przeciw poliomyelitis.....	72
5.2.4	Charakterystyka szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.....	76
5.2.5	Charakterystyka szczepionek 5w1	80
6	Efekty zdrowotne	92
7	Rodzaj i jakość dowodów	94
8	Proponowane PICOS	95
9	Aneks 1. Szczepienia obowiązkowe osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie ..	96
10	Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym	100
11	Aneks 3. Zgodność z wytycznymi HTA	103
	Spis rysunków.....	105
	Spis tabel	106
	Bibliografia	107

Wykaz skrótów i akronimów

4w1	szczepionka skojarzona czteroskładnikowa
5w1	szczepionka skojarzona pięcioskładnikowa
6w1	szczepionka skojarzona sześćoskładnikowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DTaP	szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (składnik bezkomórkowy) (ang. <i>Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis</i>)
DTP	szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (składnik pełnokomórkowy) (ang. <i>Diphtheria, Tetanus, Pertussis</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GIS	Główny Inspektorat Sanitarny
GMCs	średnia geometryczna stężenia swoistych przeciwciał (ang. <i>geometric mean antibody concentrations</i>)
GMRs	wskaźnik (iloraz) średnich geometrycznych stężenia swoistych przeciwciał (ang. <i>geometric mean ratio</i>)
GMT	średnia geometryczna miana swoistych przeciwciał (ang. <i>geometric mean antibody titres</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HB	wirusowe zapalenie wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B</i>)
Hib	zakażenia wywołane przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICP	immunologiczny korelat ochrony (ang. <i>immune correlate of protection</i>)
IPV	inaktywowana szczepionka przeciw <i>poliomyelitis</i> (ang. <i>inactivated polio vaccine</i>)
MZ	Minister Zdrowia, Ministerstwo Zdrowia (w zależności od kontekstu)
NOP	niepożądany odczyn poszczenienny
PCR	reakcja łańcuchowej polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PSO	Program Szczepień Ochronnych
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WZW B	wirusowe zapalenie wątroby typu B

Streszczenie

Szczepionka skojarzona Hexacima (DTaP-IPV-HB-Hib) stosowana jest do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci w wieku od 6. tygodnia życia przeciw błonicy (D, ang. *diphtheria*), tężcowi (T, ang. *tetanus*), krztuścowi – składnik bezkomórkowy (aP, ang. *acellular pertussis*), poliomyelitis (IPV, *inactivated polio vaccine*), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B) (HB, ang. *hepatitis B*) oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (Hib).



W celu zwalczania chorób zakaźnych w Polsce wprowadzono obowiązek szczepień ochronnych, mających na celu wytworzenie odporności na niektóre zakaźne czynniki chorobotwórcze. Obowiązkowe szczepienia ochronne przeprowadzane są zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO) na dany rok, ogłaszanych przez Główny Inspektorat Sanitarny. Zgodnie z informacjami zawartymi w tym dokumencie obecnie w Polsce do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni finansowaniem z budżetu państwa publicznego objęte są między innymi:

- skojarzona szczepionka przeciw błonicy, tężcowi oraz krztuścowi¹ (DTP),
- szczepionka przeciw poliomyelitis (IPV),
- szczepionka przeciw inwazyjnym zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b (Hib),
- szczepionka przeciw WZW B (HB).

Biorąc pod uwagę aktualnie finansowane szczepionki, właściwym zasadniczym komparatorem dla Hexacima są szczepionki zawarte w PSO (jakkolwiek zmiana samego PSO nie jest w zakresie wniosku o finansowanie szczepionki Hexacima). Dodatkowo w grupach podwyższonego ryzyka (w przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepionką pełnokomórkową oraz u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g), obecnie finansowana jest szczepionka pięcioskładnikowa (DTaP-IPV-Hib). Z tego względu szczepionka pięcioskładnikowa powinna być dodatkowym komparatorem.

Szczepienia ochronne zaliczane do grupy obowiązkowych są przeprowadzone z użyciem szczepionek zakupionych przez Ministra Zdrowia (MZ) z budżetu państwa. Istnieje możliwość przeprowadzenia szczepień obowiązkowych również inną szczepionką niż szczepionka zakupiona przez MZ, jednakże koszt takiej szczepionki pokrywają rodzice. Obecnie duża część rodziców (zgodnie z publikacją Owłasiuk 2018 ok. 68%, [redacted]) decyduje się na stosowanie szczepionki skojarzonej. Dowodzi to istotnej potrzeby medycznej udostępnienia tej opcji. Refundacja szczepionki sześćskładnikowej istotnie obniżyłaby jej cenę z perspektywy pacjenta i otworzyła dostęp także mniej zamożnym rodzinom, zrównując dostęp do bezpiecznych i bardziej komfortowych szczepień dla wszystkich dzieci. Dzięki podaniu kilku antygenów w jednej szczepionce, znacząco zmniejsza się liczba wstrzyknięć oraz wizyt lekarskich związanych ze szczepieniami, dodatkowo szczepionka Hexacima zawiera bezkomórkową formę krztuśca co wiąże się z mniejszą liczbą odczynów poszczepiennych. Jakkolwiek w Polsce obecnie nie jest problemem niska wyszczepialność (która wynosi ok. 95%), to udostępnienie bardziej komfortowych szczepionek mogłoby dalej zwiększyć stosowanie się pacjentów do zaleceń (tzw. *compliance*) i przeciwdziałać ew. spadkowi tej wyszczepialności.

¹ Szczepionka pełnokomórkowa.

1 Cel analizy

Celem analizy było przedstawienie kontekstu problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych skojarzonej szczepionki Hexacima przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i *Haemophilus influenzae* typ b.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania szczepionki Hexacima w docelowej populacji:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*);
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

Szczepionka skojarzona Hexacima (DTaP-IPV-HB-Hib) stosowana jest do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci w wieku od 6. tygodnia życia przeciw:

- błonicy (D, ang. *diphtheria*),
- tężcowi (T, ang. *tetanus*),
- krztuścowi (składnik bezkomórkowy – aP, ang. *acellular pertussis*),
- poliomyelitis (IPV, ang. *inactivated polio vaccine*),
- wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B) (HB, ang. *hepatitis B*),
- inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (Hib).

2.1 Błonica

2.1.1 Definicja problemu zdrowotnego

Błonica (ICD-10: A36) [WHO ICD-10 2016] jest ostrą chorobą zakaźną, wywoływaną przez bakterię maczugowca błonicy (łac. *Corynebacterium diphtheriae*). Choroba atakuje górną drogę oddechową lub skórę, może również prowadzić do uszkodzenia serca, układu nerwowego lub nerek [Świerczyńska-Krępa 2019].

2.1.2 Etiologia i patogenezą

Błonica jest wywoływana przez pałeczkę maczugowca błonicy (łac. *Corynebacterium diphtheriae*), która jest gram dodatnią, bezotoczkową bakterią tlenową. Namnażające się bakterie wytwarzają egzotoksynę, która następnie hamuje syntezę białek i prowadzi do śmierci komórki. Bakterie namnażają się we wrotach zakażenia i uszkodzają miejscowo nabłonek dróg oddechowych, przyczyniając się do tworzenia błon rzekomych. Egzotoksyna poprzez krew oraz chłonkę dostaje się do odległych narządów i blokuje tworzenie białek, doprowadzając do śmierci komórek. Istnieją również szczepy, które nie produkują toksyny i wywołują zakażenia inwazyjne. Choroba przenoszona jest głównie drogą kropelkową, ale istnieje również możliwość zakażenia poprzez bezpośredni kontakt z wydzieliną z dróg oddechowych lub z owrzodzenia [Świerczyńska-Krępa 2019].

2.1.3 Rozpoznawanie

W przypadku zajęcia dróg oddechowych podstawą rozpoznania błonicy jest obraz kliniczny, jeśli rozpoznanie dotyczy błonicy skóry niezbędne jest potwierdzenie mikrobiologiczne. Bakterię wywołującą błonicę wykrywa się poprzez preparat bezpośredni z błon rzekomych lub przez hodowlę na odpowiednim podłożu. Wymaz jest pobierany z nosogardzieli, a w przypadku błonicy skóry wykonuje się głęboki wymaz z owrzodzenia. Zakażenia błonicą można również wykrywać za pomocą testu precypitacji Elek lub poprzez wykrywanie genu kodującego podjednostkę A toksyny metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, ang. *polymerase chain reaction*) [Świerczyńska-Krępa 2019].

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Charakterystycznym objawem błonicy są szarobrązowe błony, które ściśle przylegają do błony śluzowej górnych dróg oddechowych, podczas próby ich usunięcia pojawia się krwawienie. Ogólne objawy błonicy to gorączka, osłabienie, ból mięśni oraz apatia. W przypadku błonicy nosa wydzielina z nosa jest surowiczko-krwista, ropna lub krwisto-ropna, a błony rzekome ograniczają się zwykle do przegrody nosa. W błonicy gardła błony rzekome można zaobserwować na migdałkach podniebiennych, tylnej ścianie gardła i podniebieniu miękkim. Charakterystyczny jest cuchnący oddech, ból gardła, trudności w przełykaniu, ślinotok, powiększenie węzłów chłonnych, w niektórych przypadkach dochodzi do obrzęku tkanek miękkich szyi. W wyniku rozprzestrzenienia się zmian w gardle, błonica może rozszerzyć zasięg do krtani i tchawicy. Przyrost błon rzekomych oraz obrzęk błony śluzowej prowadzi do zmniejszenia światła dróg oddechowych co objawia się chrypką, bezgłosem, świstem wdechowym, głośnym „szczekającym” kaszlem oraz dusznością. Objawy choroby mogą objąć również układ nerwowy (m. in. porażenie podniebienia miękkiego, mięśni gardła, nerwów czaszkowych, niedowład i porażenia w zakresie nerwów obwodowych, neuropatia czuciowa) i serce (zapalenie mięśnia sercowego, zaburzenia przewodzenia i rytmu, ostra niewydolność serca). Może również dojść do martwicy cewek nerkowych i zmian w takich narządach jak spojówka, ucho, pochwa, odbytnica. Powikłania błonicy wiążą się z niedrożnością dróg oddechowych, powikłaniami sercowymi, bakteryjnym zapaleniem płuc oraz chorobą posurowiczą [Świerczyńska-Krępa 2019].

Błonica przebiega w sposób łagodny u osób, które zostały zaszczepione, mniejsza jest również liczba powikłań narządowych [Świerczyńska-Krępa 2019].

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

W leczeniu przyczynowym błonicy należy jak najszybciej podać antytoksynę końską, która neutralizuje toksynę we krwi, niezwiązaną z komórkami. Dawka jest uzależniona od typu choroby, w przypadku błonicy gardła lub krtani 20 000-40 000 jednostek (j.), jeśli choroba objęła okolice nosogardła dawka powinna wynosić 40 000-60 000 j., w chorobie o ciężkim przebiegu lub późno rozpoczętym leczeniu (>3 dni) podaje się 80 000-120 000 j. W antybiotykoterapii stosuje się penicylinę prokainową lub erytromycynę, alternatywnie można zastosować ryfampicynę lub klindamycynę, w chorobie inwazyjnej penicylinę lub ampicylinę w skojarzeniu z aminoglikozydem. W okresie rekonwalescencji stosuje się również szczepienia [Świerczyńska-Krępa 2019].

Leczenie objawowe polega na mechanicznym usunięciu błon rzekomych zamykających drogi oddechowe, intubacji mającej zapobiec niedrożności dróg oddechowych, elektrostymulacji serca w przypadku ciężkich zaburzeń, wymianie zastawki w przypadku zapalenia wsierdza, a także żywieniu przez zgłębnik w przypadku porażenia mięśni gardła [Świerczyńska-Krępa 2019].

W przypadku błonicy dróg oddechowych śmiertelność wynosi około 5-10% i wzrasta w przypadku pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego, w chorobie inwazyjnej osiąga 30-40%. Do

czynników ryzyka zgonu należą również rozległe zmiany miejscowe, obrzęk tkanek szyi, porażenie opuszkowe, skrajne grupy wiekowe (poniżej 5. roku życia oraz powyżej 40. roku życia), opóźnienie wdrożenia leczenia.

Metodą zapobiegania błonicy są szczepienia, stosuje się je także w przypadku profilaktyki poekspozycyjnej osób, które miały kontakt z chorobą. Przebycie choroby nie pozostawia trwałej odporności [Świerczyńska-Krępa 2019].

2.2 Tężec

2.2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Tężec (ICD-10: A33, A34 lub A35) [WHO ICD-10 2016] to ostra choroba układu nerwowego, wynikająca z zakażenia neurotoksyną bakteryjną (łac. *Clostridium tetani*), charakteryzująca się zwiększonym napięciem i silnymi skurczami mięśni szkieletowych [Flisiak 2019].

2.2.2 Etiologia i patogeneza

Bakteria wywołująca tężec to beztlenowa, gram-dodatnia laseczka (łac. *Clostridium tetani*), wytwarzająca przetrwalniki, które są oporne na czynniki środowiska, środki dezynfekcyjne, jak i wysoką temperaturę, dzięki czemu mogą przetrwać wiele lat w ziemi. Bakterie produkują egzotoksynę – tetanospazminę, która przenika do strefy subsynaptycznej neuronów hamujących ośrodkowy układ nerwowy i w sposób nieodwracalny blokuje wydzielanie neurotransmiterów, co znosi ich hamujący wpływ na napięcie mięśni szkieletowych [Flisiak 2019].

2.2.3 Rozpoznawanie

Badania bakteriologiczne oraz serologiczne są nieprzydatne w przypadku rozpoznawania tężca, chorobę rozpoznaje się niemal wyłącznie na podstawie wywiadu lekarskiego oraz obrazu klinicznego. Choroba jest określana jako lekka, jeśli objawia się poprzez szczękościsk, „uśmiech sardoniczny²” oraz dość słabe, pojedyncze skurcze mięśni. Umiarkowana postać choroby wiąże się z występowaniem szczękościsku, „uśmiechu sardonicznego”, dysfagii, sztywności oraz okresowych skurczy mięśni. Ciężka postać choroby jest definiowana poprzez uogólnione skurcze mięśni, niewydolność oddechową, częstoskurcz oraz okresowe wahania ciśnienia tętniczego [Flisiak 2019].

2.2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

W początkowym etapie poprzedzającym pełnoobjawowy tężec, występuje okres zwiastunowy, który charakteryzuje się występowaniem niepokoju, gorszego samopoczucia, wzmożonego napięcia mięśni, nasilonej potliwości, pojawia się ból głowy, bezsenność, ból i parestezje w miejscu rany [Flisiak 2019].

Tężec najczęściej występuje w postaci uogólnionej, w której u pacjenta występuje zwiększone napięcie i skurcze mięśni bez zaburzeń świadomości. Najpierw pojawia się dysfagia

² Zwiększone napięcie mięśni zwacza [Flisiak 2019].

i trudności w przeżuwaniu a w dalszej kolejności szczękościsk i „uśmiech sardoniczny”, czyli zwiększone napięcie mięśnia okrężnego ust. Dochodzi również do zwiększonego napięcia mięśni brzucha, wygięcia tułowia w łuk ze zgięciem kończyn górnych i wyprostowaniem dolnych. Pojawiają się też napadowe, silne skurcze różnych grup mięśni wyzwalane przez hałas, światło lub dotyk, którym towarzyszy silny ból, może też dojść do niedrożności dróg oddechowych lub zatrzymania oddychania. Zaburzenia układu wegetatywnego (tj. nadciśnienie tętnicze, częstoskurcz na zmianę z hipotensją i bradykardią, arytmie, zatrzymanie krążenia, rozszerzenie źrenic, hipertermia, skurcz krtani lub zatrzymanie moczu) często prowadzą do zgonu pacjenta [Flisiak 2019].

Istnieje również miejscowa postać tężca, w której pacjent doświadcza sztywności mięśni w okolicy rany (miejsca zakażenia). Postać miejscowa może ustąpić samoistnie, jednak najczęściej stanowi okres zwiastunowy dla choroby uogólnionej. Tężec mózgowy to najrzadsza forma choroby, która może wystąpić w wyniku rany w okolicy głowy i obejmuje mięśnie unerwiane przez nerwy czaszkowe [Flisiak 2019].

Postać noworodkowa może wystąpić u noworodków, których matka nie została uodporniona przeciwko tężcowi i nie przekazała dziecku przeciwciał. Do choroby dochodzi w wyniku zakażenia kikutą pępowiny. Ta odmiana tężca występuje głównie w krajach rozwijających się [Flisiak 2019].

Do powikłań należą złamania kości, zachtłystowe zapalenie płuc, zatorowość płucna, odwodnienie, niewydolność oddechowa, zatrzymanie krążenia, wtórne zakażenia bakteryjne, rozpad mięśni, mioglobinuria, a także ciężkie zaburzenia psychiczne wymagające psychoterapii [Flisiak 2019].

Rokowanie jest dobre w przypadku lekkiej choroby oraz izolowanej postaci miejscowej. Złe rokowania dotyczą postaci uogólnionej o ciężkim przebiegu oraz postaci noworodkowej. Śmiertelność wynosi około 6% w przypadku choroby o małym i umiarkowanym nasileniu, w przypadku tężca noworodkowego śmiertelność sięga do 90%. Zgon następuje zwykle z powodu niestabilności układu wegetatywnego i wtórnych zakażeń bakteryjnych. Rokowania pogarsza: okres wylegania przekraczający 9 dni, okres od pojawienia się pierwszych objawów do pierwszego uogólnionego skurczu mięśni dłuższy niż 48 godzin, złożone złamania kości, a także uzależnienie od narkotyków [Flisiak 2019].

Czas utrzymywania się objawów wynosi od czterech do sześciu tygodni, a zwiększone napięcie mięśni oraz okresowe skurcze do kilku miesięcy. Przebyta choroba nie chroni przed kolejnym zachorowaniem na tężca [Flisiak 2019].

2.2.5 Aktualne postępowanie medyczne

W przypadku tężca w leczeniu przyczynowym i objawowym stosuje się antytoksynę tężcową lub antytoksynę końską, jeśli antytężcowa nie jest dostępna. Leczenie antybiotykami obejmuje stosowanie metronidazolu, który eliminuje laseczki tężca. U chorych, którzy nie tolerują metronidazolu można zastosować doksykliclinę, makrolid lub klindamycynę. Interwencję chirurgiczną stosuje się w celu usunięcia martwych tkanek rany, co jest kluczowe w usunięciu laseczek tężca z rany. Pacjentów, u których wystąpiła niedrożność dróg oddechowych

należy zaintubować. W przypadku silnych lub zakłócających wentylację skurczy mięśni podaje się baklofen, a jeśli u pacjenta wystąpiła blokada nerwowo-mięśniowa można podać pankuronium lub wekuronium [Flisiak 2019].

Szczepienia ochronne stanowią podstawową profilaktykę pierwotną, jak i poekspozycyjną. W momencie ustabilizowania stanu zdrowia chorego należy przeprowadzić szczepienia przeciw tężcowi, ponieważ zachorowanie na tężec nie wytwarza odporności przeciwko kolejnym zakażeniom [Flisiak 2019].

2.3 Krztusiec

2.3.1 Definicja problemu zdrowotnego

Krztusiec (koklusz) (ICD-10: A37.0) [WHO ICD-10 2016] wywołany jest przez bakterie (łac. *Bordetella pertussis*) i przebiega pod postacią zapalenia oskrzeli o charakterze przewlekłym z ciężkimi napadami kaszlu [Świerczyńska-Krępa 2019].

2.3.2 Etiologia i patogeneza

Krztusiec jest chorobą wynikającą z zakażenia górnych dróg oddechowych gram-ujemną pałeczką tlenową (łac. *Bordetella pertussis*), która wytwarza toksynę krztuscową. Wytworzona toksyna powoduje martwicę nabłonka górnych dróg oddechowych, przez co dochodzi do zaburzeń w wydzielaniu śluzu – staje się on gęsty, lepki i silnie pobudza odruch kaszlowy. Choroba przenoszona jest tylko między ludźmi głównie drogą kropelkową, poprzez wdychanie wydzieliny z dróg oddechowych chorego z powietrza [Świerczyńska-Krępa 2019].

2.3.3 Rozpoznawanie

Podejrzanie choroby opiera się na podstawie obrazu klinicznego (zwłaszcza, jeśli kaszel trwa ponad 3 tygodnie), chorobę rozpoznaje się na podstawie badań serologicznych lub mikrobiologicznych. Badanie serologiczne (test ELISA) pozwala na wykrycie przeciwciał skierowanych przeciwko toksynie krztuscowej w surowicy, jednak wiarygodność tego badania jest ograniczona z powodu trudności związanych z interpretacją wyników. Innym sposobem jest hodowla na odpowiednim podłożu. Pobierany jest wymaz z gardła lub głęboki wymaz z nosa. Zakażenie można również wykryć metodą PCR w wymazie z gardła, nosa lub w popłuczynach nosa [Świerczyńska-Krępa 2019].

2.3.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Krztusiec jest chorobą przypominającą zapalenie oskrzeli z napadowym i przewlekłym kaszlem. Choroba przebiega w sposób zróżnicowany z różnym nasileniem objawów, w zależności od stanu wytworzonej odporności. W typowym przebiegu choroby występuje okres nieżytowy (trwający około 1 -2 tygodnie) z grypopodobnymi objawami, tj. niewysoką gorączką lub bez, kaszlem, początkowo suchym, który następnie staje się napadowy. Następnie przez cztery do sześciu tygodni występuje okres napadowego kaszlu, który charakteryzuje się napadami duszącego seryjnego kaszlu bez nabierania powietrza, który kończy się głębokim wdechem ze świstem krtaniowym przypominającym „pianie”. U małych dzieci i noworodków może wy-

stąpić bezdech i drgawki. Czasami napadom kaszlu towarzyszy obrzęk i sinica twarzy, pojawiają się wybroczyny na twarzy i spojówkach. Napadowy kaszel jest wyczerpujący dla pacjenta, jednak stan pacjenta pozostaje dość dobry. Okres zdrowienia trwa trzy - cztery miesiące, napady kaszlu ustępują stopniowo i nasilają się okresowo, zwłaszcza po wysiłku fizycznym lub w trakcie innego zakażenia [Świerczyńska-Krępa 2019].

Powikłania występują głównie u niemowląt i pacjentów z przewlekłymi chorobami współistniejącymi i obejmują między innymi: zapalenie płuc, powikłania neurologiczne (np. drgawki, obrzęk mózgu, krwawienie wewnątrzczaszkowe), przepuklinę, nietrzymanie moczu, złamanie żeber, wylewy podspojówkowe [Świerczyńska-Krępa 2019].

Największe ryzyko zgonu dotyczy noworodków oraz niemowląt (około 1% u dzieci poniżej 2. miesiąca życia), w tej grupie istnieje również największe ryzyko powikłań. W przypadku starszych dzieci oraz dorosłych, mimo znacznego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia rokowania są dobre [Świerczyńska-Krępa 2019].

2.3.5 Aktualne postępowanie medyczne

Krzusiec jest leczony z użyciem antybiotykoterapii, lekami pierwszego wyboru są makrolidy – azytromecyna, klarytromecyna i erytromecyna, a u pacjentów nietolerujących lub uczulonych na makrolidy stosuje się kotrimoksazol. Chorzy ze współistniejącymi chorobami przewlekłymi powinni przebywać w szpitalu [Świerczyńska-Krępa 2019].

Metodą zapobiegania tej chorobie są szczepienia ochronne, jak i chemioprophylaktyka pokaszycyjna u osób, które miały kontakt z krztuścem. Przebycie choroby ani szczepienie nie wytwarza trwałej odporności na chorobę. Jednak kolejne zachorowania mają lżejszy przebieg [Świerczyńska-Krępa 2019].

2.4 Poliomyelitis

2.4.1 Definicja problemu zdrowotnego

Poliomyelitis (ICD-10: A80) [WHO ICD-10 2016] (łac. *poliomyelitis anterior acuta*) zwane też nagminnym porażeniem dziecięcym, wirusowym zapaleniem rogów przednich rdzenia kręgowego lub chorobą Heinego-Medina jest chorobą wywoływaną przez poliovirusy z rodzaju *Enterovirus*, rodziny *Picornaviridae* [Liberski 2007, PZH poliomyelitis], która może prowadzić do porażenia mięśni i kalectwa [MP polio].

2.4.2 Etiologia i patogeneza

Poliomyelitis to choroba wirusowa wywoływana przez trzy typy wirusów, które przedostają się do organizmu drogą pokarmową i replikują w nabłonku jelit, atakują okoliczne węzły chłonne i przenikają do krwi (wiremia pierwotna). W przypadku wirerii wtórnej wirus atakuje cały organizm, zakażając neurony ruchowe rogów przednich rdzenia kręgowego, rdzenia przedłużonego i mostu [MP polio].

2.4.3 Rozpoznawanie

Choroba zwykle przebieg bez objawów lub z lekką gorączką, u niektórych pacjentów pojawia się aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz w postaci porażennej z towarzyszącym zajęciem mięśni. Pierwsze objawy to niewysoka gorączka przez 1-3 dni (<39°C), dreszcze, ból gardła i głowy, wymioty, ogólne osłabienie i brak apetytu. W przypadku zajęcia ośrodkowego układu nerwowego u pacjenta obserwuje się bóle głowy, sztywność karku, a czasami zaburzenia świadomości. Chorobę diagnozuje się na podstawie wywiadu, w którym stwierdza się pobyt w strefie endemicznego występowania choroby lub kontakt osoby niezaszczepionej z osobą chorą. Choroba zostaje potwierdzona poprzez wyizolowanie wirusa z wymazu z nosogardła lub kału [MP polio].

2.4.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Głównymi objawami choroby jest asymetryczne porażenie wiotkie związane ze zmniejszonym napięciem mięśni. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane wirusem polio wygląda podobnie jak w przypadku zapaleń opon wywołanych przez inne wirusy. Wśród zakażeń w przypadku mniej niż 1% dochodzi do porażenia mięśni szkieletowych, natomiast w fazie mózgowej choroby obserwuje się dużą bolesność mięśni, przeczulica, parestezje i skurcze mięśniowe. Samo porażenie mięśni jest zwykle asymetryczne i może prowadzić do zaburzeń połykania, zatrzymania moczu lub objawów zapalenia mózgu. Porażenie dotyka głównie starsze dzieci oraz dorosłych [MP polio].

Jeśli wirus nie zaatakuje ośrodkowego układu nerwowego choroba zwykle ustępuje samoistnie w ciągu kilku dni bez powikłań. Jednakże w niektórych przypadkach choroba prowadzi do uszkodzeniu komórek motorycznych rogów przednich rdzenia kręgowego, nerwów czaszkowych oraz trwałego porażenia mięśni. Wśród porażenia mięśni najgroźniejsze są te obejmujące mięśnie oddechowe [MP polio].

2.4.5 Aktualne postępowanie medyczne

Choroba jest uleczalna w przypadku zakażeń przebiegających bez porażenia. W takich przypadkach choroba ustępuje zwykle samoistnie w ciągu kilku dni. U niektórych pacjentów dochodzi do ciężkiego przebiegu choroby i rozwoju powikłań, jeśli dojdzie do porażenia wiotkich, pozostają one trwałym następstwem przebytej choroby. Przebyte choroby pozostawia trwałą odporność na wirusa, który spowodował chorobę [MP polio]. Leczenie obejmuje głównie leczenie objawowe [Liberski 2007].

2.5 Wirusowe zapalenie wątroby typu B

2.5.1 Definicja problemu zdrowotnego

WZW typu B (ICD-10: B16, B18.0 lub B18.1) [WHO ICD-10 2016] to choroba wątroby, w której zachodzą szybkie zmiany martwicze i zapalne, w wyniku zakażenia wirusem pierwotnym hepatotropowym typu B. Wyróżnia się postać choroby ostrą oraz przewlekłą. Postać przewlekła choroby dotyczy pacjentów, u których utrzymuje się ona ponad 6 miesięcy [Juszczak 2019].

2.5.2 Etiologia i patogeneza

Choroba przenoszona jest drogą pozajelitową (najczęściej przez krew), płciową lub okołoporodową. Na powierzchni wirusa zapalenia wątroby typu B znajduje się glikoproteina HBsAg, a w jego rdzeniu materiał antygenowy HBcAg. Hepatocyt zaatakowany wirusem wytwarza niezakaźne glikoproteiny HBsAg oraz zakaźne wiriony. Uszkodzenie hepatocytów wynika z silnej odpowiedzi immunologicznej cytotoksycznej oraz aktywności cytokin. Słaba odpowiedź immunologiczna przyczynia się do rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby, mogą również powstawać kompleksy immunologiczne powodujące powikłania np. guzkowe zapalenie tętnic lub kłębuszkowe zapalenie nerek [Juszczak 2019].

2.5.3 Rozpoznawanie

Do rozpoznania choroby dochodzi poprzez wykrycie HBsAg i przeciwciał anti-HBc. WZW B rozpoznaje się poprzez badania serologiczne, tj. wykrywanie w surowicy antygenów HBV (HBsAg, HBeAg, HBcAg) oraz swoistych przeciwciał. Chorobę identyfikuje się również poprzez wykrywanie materiału genetycznego HBV, który jest pierwszym wykrywalnym markerem zakażenia i jest możliwy do wykrycia we krwi około 12 tygodni po zakażeniu [Juszczak 2019].

2.5.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

We wczesnym etapie choroby u około 5 - 15% chorych choroba przypomina chorobę posurowiczą, występuje uporczywy ból mięśni i stawów, który znika po pojawieniu się żółtaczk. Objawy kliniczne są podobne do WZW typu A (m. in. męczliwość, nudności, wymioty, ból brzucha, mięśni i stawów, świąd skóry). Etap zakażenia może przebiegać również bezobjawowo. Hiperbilirubinemia trwa około 4 tygodnie, natomiast zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej utrzymuje się od 2 do 4 razy dłużej niż hiperbilirubinemia. Postać cholestazy choroby może się utrzymywać do 24 tygodni. Niektórzy chorzy (dotyczy głównie osób starszych) w ciągu pierwszych trzech tygodni doświadczają podostrego zapalenia wątroby [Juszczak 2019].

Powikłania WZW typu B to nadostre i piorunujące zapalenia wątroby, a także powikłania pozawątrobowe, takie jak układowe zapalenie naczyń, polimialgia reumatyczna, rumień guzkowaty, kłębuszkowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, krio globulinemia mieszana, zapalenie mięśnia sercowego oraz zespół Guillaina i Barrégo [Juszczak 2019].

Ostra postać choroby przeradza się w chorobę przewlekłą u około 90% noworodków i niemowląt, około 30% dzieci w wieku 1 - 5 lat oraz u 2-5% dzieci w starszym wieku oraz dorosłych [Juszczak 2019].

W przypadku choroby przewlekłej u około 8-20% chorych w ciągu 5 lat rozwija się marskość wątroby. Rak wątrobowokomórkowy może się pojawić zarówno u chorych z marskością wątroby jak i bez marskości. Do innych powikłań choroby przewlekłej należy przewlekle kłębuszkowe zapalenie nerek, guzkowe zapalenie tętnic i krio globulinemia mieszana [Juszczak 2019].

Śmiertelność związana z zakażeniem WZW B wynosi <1%, główną przyczyną jest ostra niewydolność wątroby w trakcie nadostrego lub piorunującego zapalenia. W przypadku chorych z marskością wątroby w okresie 5 lat umiera 14-20% pacjentów z wyrównaną marskością oraz od 70 do >80% pacjentów z niewyrównaną marskością [Juszczak 2019].

2.5.5 Aktualne postępowanie medyczne

Pacjentom zaleca się ograniczenie aktywności fizycznej, odpowiednią dietę, leczenie przeciwsłoneczne oraz unikanie leków metabolizowanych w wątrobie. W przypadku nadostrej postaci WZW typu B stosuje się przeszczep wątroby, a także leczenie z użyciem entekawiru, dizoproksylu lub alafenamidu tenofowiru [Juszczak 2019].

Zachorowaniu na WZW typu B można zapobiec poprzez szczepienia ochronne i immunoprophylaktykę bierną (podanie pozajelitowo przeciwciał o działaniu ochronnym) [Juszczak 2019].

2.6 *Haemophilus influenzae* typ b

2.6.1 Definicja problemu zdrowotnego

Bakterie *Haemophilus influenzae* to gram-ujemne bakterie beztlenowe, które mogą występować w formie otoczkowej i bezotoczkowej. Bakterie bezotoczkowe są przyczyną procesów zapalnych zachodzących jedynie w śluzówkach dróg oddechowych prowadząc do zapalenia zatok, gardła oskrzeli i uszu. W rzadkich przypadkach mogą powodować zapalenie płuc, dotyczy to pacjentów z wrodzonym i nabytym zespołem niedoborów odporności oraz z dysplazją oskrzelowo-płucną. Istnieje sześć typów bakterii otoczkowych, budowa otoczki decyduje o zjadliwości bakterii. Typ b odpowiada za około 95% zakażeń u dzieci do 5. roku życia [Poszwińska 2003].

Do zakażeń układowych *Haemophilus influenzae* typ b dochodzi poprzez rozsiew krwiopochodny z układu oddechowego i prowadzi najczęściej do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia nędogłównicy, posocznicy, zapalenia stawów i kości, zapalenia tkanki podskórej, osierdzia, szpiku kostnego oraz zapalenia płuc z bakteriecią [Wołkiewicz 2009].

2.6.2 Etiologia i patogeneza

Bakterie *Haemophilus influenzae* są pleomorficznymi ziarniako-pałeczkami lub pałeczkami, wśród których istnieją szczepy wytwarzające otoczkę [Wołkiewicz 2009], zbudowaną z polimeru polisacharydu – fosforanu polirybozylo-rybitolu [Poszwińska 2003] i bezotoczkowe. Budowa otoczki decyduje o zjadliwości bakterii, gdyż pozwala ona bakterii na uniknięcie ważnego fragmentu odpowiedzi immunologicznej organizmu [Rogalska 2017]. Wśród form wytwarzających otoczkę wyróżnia się sześć typów serologicznych, oznaczanych literami od a do f [Wołkiewicz 2009]. Bakterie *Haemophilus influenzae* stymulują procesy zapalne i porażają ruch rzęsek i powodują rozkład naturalnych immunoglobulin IgA w drzewie oskrzelowym [Poszwińska 2003]. Zakażenia *Haemophilus influenzae* dotyczą wyłącznie ludzi i przenoszą się drogą kropelkową lub przez kontakt z wydzielinami lub wydaliniami [Rogalska 2017].

2.6.3 Rozpoznawanie

Zakażenia *Haemophilus influenzae* rozpoznaje się poprzez badania mikrobiologiczne na podstawie posiewu z próbki płynu mózgowo-rdzeniowego. W celu wykrycia zakażenia stosuje się

również badania serologiczne, wykrywające antygeny otoczkowe *Haemophilus influenzae*. Wynik badania serologicznego ma szczególne znaczenie w przypadku pacjentów leczonych antybiotykami, co może wpływać na negatywny wynik badania mikrobiologicznego [Rogalska 2017].

2.6.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Przeciwciała uzyskane przez noworodki od matki przez łożysko sprawiają, że sporadycznie dotykają ich choroby wywoływane przez bakterie *Haemophilus influenzae*. W kolejnych miesiącach poziom przeciwciał spada w szybkim tempie, przez co u 4-miesięcznych dzieci jest zbyt mały, aby ochronić przed zachorowaniem [Poszwińska 2003].

Najpoważniejszą dolegliwością powodowaną przez te bakterie jest zapalenie opon mózgowych, które objawia się gorączką a także zmianami w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego. Obserwuje się objawy oponowe, tj. sztywność karku polegającą na uniemożliwieniu biernego przygięcia głowy do karku [Rogalska 2017].

Inną zagrażającą życiu infekcją jest zapalenie nagłośni o bardzo szybkiej progresji mogącej prowadzić do ostrego zwężenia światła górnych dróg oddechowych. Objawami zakażenia są ból gardła, gorączka, problemy z przełykaniem, ślinienie się. Zakażenie może również objąć zapalenie tkanki łącznej, a zaatakowany obszar przybiera charakterystyczne niebieskoczerwone zabarwienie [Rogalska 2017].

W krajach, w których szczepienia przeciw *Haemophilus influenzae* typu b nie zostały wprowadzone, około 95% zakażeń wśród dzieci pomiędzy 2 miesiącem a 5 rokiem życia jest powodowane przez ten szczep bakterii [Wołkowicz 2009]. Zanim w krajach rozwiniętych wprowadzono szczepionki przeciwko bakteriom Hib b, były one główną przyczyną ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [Poszwińska 2003].

Przed wprowadzeniem antybiotyków umieralność z powodu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wynosiła 80%, obecnie około 5-10%. Powikłania po chorobie dotyczą trwałego upośledzenia słuchu, opóźnienia rozwoju psychoruchowego oraz trudności w uczeniu się [Poszwińska 2003].

2.6.5 Aktualne postępowanie medyczne

Głównym sposobem leczenia zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* polega na podawaniu antybiotyków B-laktamowych. Wśród penicylin stosowane są aminopenicyliny – ampicylina oraz amoksycylina. Aktywność w leczeniu wykazują też ureidopenicyliny jak na przykład piperacylina. Wymienione antybiotyki ulegają rozkładowi enzymatycznemu i nie są skuteczne w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie produkujące B-laktamazy [Wołkowicz 2009].

Kolejną stosowaną grupą antybiotyków są cefalosporyny takie jak ceftriakson, cefotaksym lub cefepim. Cefalosporyny wykazują poszerzony zakres działania, a także oporność na B-laktamazy. Spośród antybiotyków B-laktamowych rzadziej stosuje się karabapenemy oraz monobaktamy [Wołkowicz 2009].

Narodowe Programy Szczepień Ochronnych (PSO) powinny uwzględniać wybór optymalnej dla danego kraju szczepionki przeciw Hib. W Polsce szczepionki przeciw Hib b zawierają antygen polisachardowy skoniugowany z białkiem innej bakterii [Poszwińska 2003].

2.7 Szczepienia ochronne

W celu zwalczania chorób zakaźnych w Polsce wprowadzono obowiązek szczepień ochronnych, mających na celu wytworzenie odporności na niektóre zakaźne czynniki chorobotwórcze [NIK 2016]. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 28 marca 2018 r. w sprawie obowiązkowych szczepień ochronnych obowiązek poddania szczepieniom ochronnym obejmuje szczepienia przeciw [MZ 2018]:

- błonicy:
 - dotyczy dzieci i młodzież od 7. tygodnia życia do ukończenia 19. roku życia,
 - osoby ze stycznością z chorymi na błonicę;
- gruźlicy;
- inwazyjnemu zakażeniu *Haemophilus influenzae* typ b:
 - obejmuje dzieci od 7. tygodnia życia do ukończenia 6. roku życia;
- inwazyjnym zakażeniom *Streptococcus pneumoniae*;
- krztuścowi:
 - obejmuje dzieci i młodzież od 7. tygodnia życia do ukończenia 19. roku życia;
- nagminnemu zakażeniu przyusznic (świniec);
- odrze;
- ospie wietrznej;
- ostremu nagminnemu porażeniu dziecięcemu (*poliomyelitis*):
 - obejmuje dzieci i młodzież od 7. tygodnia życia do ukończenia 19. roku życia;
- różyczce;
- tężcowi:
 - obejmuje dzieci i młodzież od 7. tygodnia życia do ukończenia 19. roku życia,
 - osoby zranione, narażone na zakażenie;
- wirusowemu zapaleniu wątroby typu B:
 - obejmuje dzieci i młodzież od dnia urodzenia do ukończenia 19. roku życia,
 - uczniów szkół medycznych lub innych szkół prowadzących kształcenie na kierunkach medycznych, którzy nie byli szczepieni przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B,
 - studentów uczelni medycznych lub innych uczelni, prowadzących kształcenie na kierunkach medycznych, którzy nie byli szczepieni przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B,

- o osoby szczególnie narażone na zakażenie w wyniku styczności z osobą zakażoną wirusem zapalenia wątroby typu B, które nie były szczepione przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B,
 - o osoby zakażone wirusem zapalenia wątroby typu C,
 - o osoby wykonujące zawód medyczny narażone na zakażenie, które nie były szczepione przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B,
 - o osoby w fazie zaawansowanej choroby nerek z filtracją kłębuszkową poniżej 30 ml/min oraz osoby dializowane;
- wścieklicznie³ [MZ 2018].

Obowiązkowe szczepienia ochronne przeprowadzane są zgodnie z PSO na dany rok, ogłaszanym przez Główny Inspektorat Sanitarny (GIS) [MZ 2018].

2.7.1 Program Szczepień Ochronnych

W Polsce GIS ogłasza corocznie PSO do dnia 31 października roku poprzedzającego w dzienniku urzędowym MZ [Dryk 2019]. Komunikat obejmuje szczepienia obowiązkowe [PSO 2020]:

- dzieci i młodzieży według wieku zgodnie z kalendarzem szczepień, w aktualnym kalendarzu szczepień zawarty jest również wariant szczepień z użyciem szczepionki skojarzonej DTaP-IPV-Hib,
- osób szczególnie narażonych na zakażenia w związku z przestankami klinicznymi lub epidemiologicznymi,
- poekspozycyjne [PSO 2020].

W PSO można również odnaleźć szczepienia zalecane, informacje uzupełniające oraz ogólne zasady przeprowadzania i organizacji szczepień [PSO 2020]. PSO tworzy Rada Sanitarno-Epidemiologiczna (organ doradczy GIS) oraz Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. PSO przy MZ na podstawie opinii lekarzy i zaleceń ekspertów (tj. lekarzy pediatrów, chorób zakaźnych, specjalistów zdrowia publicznego oraz epidemiologów), rekomendacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) i Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób [Dryk 2019].

Szczepienia ochronne zaliczane do grupy obowiązkowych są przeprowadzone z użyciem szczepionek zakupionych przez MZ z budżetu państwa w celu realizacji PSO w populacji ogólnej lub w grupach ryzyka. Istnieje możliwość przeprowadzenia szczepień obowiązkowych również inną szczepionką niż szczepionka zakupiona przez MZ z przeznaczeniem dla danej grupy docelowej, jednakże koszt takiej szczepionki ponosi osoba szczepiona [PSO 2020].

W Tab. 1. przedstawiono PSO na rok 2020 dla dzieci w wieku 0 - 2 lata. W pierwszej dobie życia noworodek otrzymuje szczepienia przeciwko gruźlicy oraz WZW B, a po ukończeniu 6. tygodnia życia w osobnych iniekcjach podawane są szczepionki przeciw:

- WZW B (druga dawka szczepienia podstawowego),

³obejmuje osoby mające styczność ze zwierzęciem chorym na wścieklicznę lub podejrzanym o zakażenie wirusem wściekliczny.

- błonicy, tężcowi i krztuścowi (składnik pełnokomórkowy⁴) (DTP, ang. *Diphtheria, Tetanus, Pertussis*) – szczepionka 3w1,
- zakażeniom *Haemophilus Influenzae* typ b,
- zakażeniom *Streptococcus Pneumoniae*.

W 4. miesiącu życia podawane są szczepionki przeciw:

- DTP,
- inwazyjnym zakażeniom *Haemophilus Influenzae* typ b,
- zakażeniom *Streptococcus Pneumoniae*,
- poliomyelitis.

Następnie w 5. lub 6. miesiącu (8 tygodni od poprzedniego szczepienia) podawane są kolejne dawki szczepionki przeciw:

- DTP,
- zakażeniom *Haemophilus Influenzae* typ b,
- poliomyelitis.

Zgodnie z PSO w 7. miesiącu życia podawana jest trzecia dawka szczepionki przeciw WZW B. Po ukończeniu drugiego roku życia (w 13. - 15. miesiącu) podawana jest szczepionka skojarzona przeciwko odrze, śwince i różyczce oraz przeciw zakażeniom *Streptococcus Pneumoniae*. W kolejnych miesiącach podawane są kolejne dawki szczepionek przeciw:

- DTP,
- poliomyelitis,
- zakażeniom *Haemophilus Influenzae* typ b.

W PSO na rok 2020 przedstawiony jest również alternatywny wariant z użyciem szczepionki skojarzonej DTaP-IPV-Hib dla dzieci ze specjalnych grup ryzyka (Tab. 2.).

⁴ W przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia szczepionką pełnokomórkową oraz u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g należy zastosować szczepionkę błoniczo-tężcowo-krztuścową z bezkomórkowym komponentem krztuśca.

Tab. 1. Program Szczepień Ochronnych 2020 r. – szczepienia obowiązkowe dzieci i młodzieży według wieku.

Wiek		Szczepienie przeciw	Uwagi
W 1. roku życia	W ciągu 24. godzin po urodzeniu	<ul style="list-style-type: none"> Gruźlicy Wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW typu B) – pierwsza dawka szczepienia podstawowego 	<p>Szczepienie noworodków przeciw gruźlicy powinno być przeprowadzone przed wypisaniem dziecka z oddziału noworodkowego.</p> <p>Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczepienia przeciw WZW typu B, szczepienia przeciw gruźlicy, szczepienia dzieci urodzonych przedwcześnie.
	W 2. miesiącu życia (po ukończeniu 6. tygodnia życia)	<ul style="list-style-type: none"> WZW typu B – druga dawka szczepienia podstawowego 	Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.
		<ul style="list-style-type: none"> Błonicy, tężcowi, krztuścowi[#] – pierwsza dawka szczepienia podstawowego 	<p>Trzy dawki szczepienia podstawowego przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi szczepionką błoniczo-tężcowo-krztuścową (DTP) są podawane w odstępach czasu – według wskazań producenta szczepionki.</p> <p>W przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepionką pełnokomórkową oraz u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g należy zastosować szczepionkę błoniczo-tężcowo-krztuścową z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP) – według wskazań producenta szczepionki.</p> <p>Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> Inwazyjnym zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typ b[#] – pierwsza dawka szczepienia podstawowego 	<p>Trzy dawki szczepienia podstawowego przeciw inwazyjnym zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typ b są podawane w odstępach – według wskazań producenta szczepionki.</p> <p>Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.</p>	

Wiek		Szczepienie przeciw	Uwagi
		<ul style="list-style-type: none"> Inwazyjnym zakażeniom <i>Streptococcus Pneumoniae</i> – pierwsza dawka szczepienia podstawowego 	<p>Szczepienie przeciw inwazyjnym zakażeniom <i>Streptococcus Pneumoniae</i> w populacji ogólnej jest obowiązkowe dla dzieci urodzonych po dniu 31. grudnia 2016 r.</p> <p>Patrz: Aneks 1. Szczepienia obowiązkowe osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie oraz Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.</p>
	<p>W 4. miesiącu życia (po ukończeniu 14. tygodnia życia, po 8. tygodniach od poprzedniego szczepienia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Błonicy, tężcowi, krztuścowi* – druga dawka szczepienia podstawowego 	<p>W przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepionką pełnokomórkową oraz u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g należy zastosować szczepionkę błonico-tężcowo-krztuścową z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP) – według wskazań producenta szczepionki.</p> <p>W przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepienie jest przeprowadzane szczepionką błonico-tężcowa (DT) - według wskazań producenta szczepionki.</p> <p>Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.</p>
		<ul style="list-style-type: none"> Inwazyjnym zakażeniom <i>Haemophilus Influenzae</i> typ b* – druga dawka szczepienia podstawowego 	<p>Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.</p>
		<ul style="list-style-type: none"> Ostremu nagminnemu porażeniu dziecięcemu* (<i>Poliomyelitis</i>), zwanemu dalej „<i>Poliomyelitis</i>” – pierwsza dawka szczepienia podstawowego 	<p>Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.</p>
		<ul style="list-style-type: none"> Inwazyjnym zakażeniom <i>Streptococcus Pneumoniae</i> – druga dawka szczepienia podstawowego 	<p>Szczepienie przeciw inwazyjnym zakażeniom <i>Streptococcus Pneumoniae</i> w populacji ogólnej jest obowiązkowe dla dzieci urodzonych po dniu 31 grudnia 2016 r.</p> <p>Patrz także: Aneks 1. Szczepienia obowiązkowe osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie oraz Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.</p>
	<p>W 5-6. miesiącu życia</p>	<ul style="list-style-type: none"> Błonicy, tężcowi, krztuścowi* – trzecia dawka szczepienia podstawowego 	<p>W przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepionką pełnokomórkową oraz u dzieci urodzonych</p>

Wiek		Szczepienie przeciw	Uwagi
	cia (po 8. tygodniach od poprzedniego szczepienia)		przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g należy zastosować szczepionkę błoniczo-tężcowo-krztuścową z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP) - według wskazań producenta szczepionki. W przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepienie jest przeprowadzane szczepionką błoniczo-tężcową (DT) - według wskazań producenta szczepionki. Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.
		<ul style="list-style-type: none"> Inwazyjnym zakażeniom <i>Haemophilus Influenzae</i> typ b[#] – trzecia dawka szczepienia podstawowego 	Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.
	<ul style="list-style-type: none"> Poliomyelitis[#] – druga dawka szczepienia podstawowego 	Szczepionką inaktywowaną IPV poliwalentną (1, 2, 3 typ wirusa). Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.	
	W 7. miesiącu życia	<ul style="list-style-type: none"> WZW typu B – trzecia dawka szczepienia podstawowego 	Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.
W 2. roku życia	W 13.-15. miesiącu życia	<ul style="list-style-type: none"> Odrze, śwince, różyczce – szczepienie podstawowe 	Szczepionką atenuowaną skojarzoną. Podawane w wywiadzie przebycie zachorowania na odrę, świnkę lub różyczkę nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia. Szczepienie można przeprowadzić po upływie co najmniej 4. tygodni od wyzdrowienia. Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.
		<ul style="list-style-type: none"> Inwazyjnym zakażeniom <i>Streptococcus Pneumoniae</i> – trzecia dawka szczepienia podstawowego 	Szczepienie przeciw inwazyjnym zakażeniom <i>Streptococcus Pneumoniae</i> w populacji ogólnej jest obowiązkowe dla dzieci urodzonych po dniu 31 grudnia 2016 r. Patrz także: Aneks 1. Szczepienia obowiązkowe osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie) oraz Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.
	W 16.-18. miesiącu	<ul style="list-style-type: none"> Błonicy, tężcowi, krztuścow[#] – czwarta 	W przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw

Wiek		Szczepienie przeciw	Uwagi
	życia	dawka szczepienia podstawowego	krztuścowi szczepionką pełnokomórkową oraz u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g należy zastosować szczepionkę błoniczo-tężcowo-krztuścową z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP) - według wskazań producenta szczepionki. W przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepienie jest przeprowadzane szczepionką błoniczo-tężcową (DT) - według wskazań producenta szczepionki. Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.
		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Poliomyelitis</i>[#] – trzecia dawka szczepienia podstawowego 	Szczepionką inaktywowaną IPV poliwalentną (1, 2, 3 typ wirusa). Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.
		<ul style="list-style-type: none"> • Inwazyjnym zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typ b[#] – czwarta dawka szczepienia podstawowego 	Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.

[#] W przypadku stosowania szczepionek wysokoskojarzonych patrz: „Wariant szczepień z użyciem szczepionki wysokoskojarzonej DTaP-IPV-Hib”.

BCG – szczepionka przeciw gruźlicy opracowana Calmette'a i Guérina (ang. *Bacillus Calmette-Guerin*); DT – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy oraz tężcowi (ang. *Diphtheria, Tetanus*); DTaP – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (składnik bezkomórkowy) (ang. *Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis*); DTP – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (składnik pełnokomórkowy) oraz tężcowi (ang. *Diphtheria, Tetanus, Pertussis*); Hib – bakteria *Haemophilus influenzae* typ b; IPV – inaktywowana szczepionka przeciw poliomyelitis (ang. *inactivated polio vaccine*).

Opracowano na podstawie PSO 2020

Tab. 2. Wariant szczepień z użyciem szczepionki wysokoskojarzonej DTaP-IPV-Hib.

Wiek		Szczepienie przeciw	Uwagi
W 1. roku życia	W 2. miesiącu życia (po ukończeniu 6. tygodnia życia)	<ul style="list-style-type: none"> WZW typu B – druga dawka szczepienia podstawowego 	Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym
		<ul style="list-style-type: none"> Błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i inwazyjnemu zakażeniu <i>Haemophilus Influenzae</i> typ b – pierwsza dawka szczepienia podstawowego 	W przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepienie jest przeprowadzane szczepionką błoniczo-tężcową (DT) oraz szczepionką przeciw inwazyjnemu zakażeniu <i>Haemophilus Influenzae</i> typ b. Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.
		<ul style="list-style-type: none"> Inwazyjnym zakażeniom <i>Streptococcus Pneumoniae</i> – pierwsza dawka szczepienia podstawowego 	Szczepienie przeciw inwazyjnym zakażeniom <i>Streptococcus Pneumoniae</i> w populacji ogólnej jest obowiązkowe dla dzieci urodzonych po dniu 31 grudnia 2016 r. Patrz: Aneks 1. Szczepienia obowiązkowe osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie oraz Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.
	W 4. miesiącu życia (po ukończeniu 14. tygodnia życia)	<ul style="list-style-type: none"> Błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>Poliomyelitis</i> i inwazyjnemu zakażeniu <i>Haemophilus Influenzae</i> typ b – druga dawka szczepienia podstawowego 	W przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepienie jest przeprowadzane szczepionką błoniczo-tężcową (DT) zakupioną przez ministra właściwego do spraw zdrowia z przeznaczeniem do realizacji PSO u dzieci z tymi przeciwwskazaniami - według wskazań producenta szczepionki - oraz szczepionki przeciw <i>Poliomyelitis</i> i inwazyjnemu zakażeniu <i>Haemophilus Influenzae</i> typ b. Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.
		<ul style="list-style-type: none"> Inwazyjnym zakażeniom <i>Streptococcus Pneumoniae</i> – druga dawka szczepienia podstawowego 	Szczepienie przeciw inwazyjnym zakażeniom <i>Streptococcus Pneumoniae</i> w populacji ogólnej jest obowiązkowe dla dzieci urodzonych po dniu 31 grudnia 2016 r. Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.
	W 5.-6. miesiącu życia (po 6-8. tygodniach)	<ul style="list-style-type: none"> Błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>Poliomyelitis</i> i inwazyjnemu zakażeniu <i>Haemophilus Influenzae</i> typ b – trzecia dawka szczepienia 	W przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepienie jest przeprowadzane szczepionką błoniczo-tężcową (DT) – według wskazań producenta szczepionki – oraz

Wiek		Szczepienie przeciw	Uwagi
	od poprzedniego szczepienia)	podstawowego	szczepionki przeciw <i>Poliomyelitis</i> i inwazyjnemu zakażeniu <i>Haemophilus Influenzae</i> typ b. Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.
	W 7. miesiącu życia	<ul style="list-style-type: none"> WZW typu B – trzecia dawka szczepienia podstawowego 	Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.
W 2. roku życia	W 13.-15. miesiącu życia	<ul style="list-style-type: none"> Odrze, śwince, różyczce – szczepienie podstawowe 	Szczepionką atenuowaną skojarzoną. Podawane w wywiadzie przebycie zachorowania na odrę, świnkę lub różyczkę nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia. Szczepienie można przeprowadzić po upływie co najmniej 4 tygodni od wyzdrowienia. Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.
		<ul style="list-style-type: none"> Inwazyjnym zakażeniom <i>Streptococcus Pneumoniae</i> – trzecia dawka szczepienia podstawowego 	Szczepienie przeciw inwazyjnym zakażeniom <i>Streptococcus Pneumoniae</i> w populacji ogólnej jest obowiązkowe dla dzieci urodzonych po dniu 31 grudnia 2016 r. Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.
	W 16.-18. miesiącu życia	<ul style="list-style-type: none"> Błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>Poliomyelitis</i> i inwazyjnemu zakażeniu <i>Haemophilus Influenzae</i> typ b domięśniowo lub podskórnio – czwarta dawka szczepienia podstawowego 	W przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepienie jest przeprowadzane szczepionką błoniczo-tężcową (DT) zakupioną przez ministra właściwego do spraw zdrowia z przeznaczeniem do realizacji PSO u dzieci z tymi przeciwwskazaniami - według wskazań producenta szczepionki - oraz szczepionki przeciw <i>Poliomyelitis</i> i inwazyjnemu zakażeniu <i>Haemophilus Influenzae</i> typ b. Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.

DT – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy oraz tężcowi (ang. *Diphtheria, Tetanus*); DTaP – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (składnik bezkomórkowy) (ang. *Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis*); Hib – bakteria *Haemophilus influenzae* typ b; IPV – inaktywowana szczepionka przeciw poliomyelitis (ang. *inactivated polio vaccine*).

Opracowano na podstawie PSO 2020

2.7.2 Szczepionki skojarzone

Szczepionki skojarzone zawierają w swoim składzie szczepionki kilku odpowiednio zmodyfikowanych drobnoustrojów lub antygeny uzyskane z kilku rodzajów drobnoustrojów, dzięki czemu uodparniają przeciw kilku chorobom jednocześnie. Pierwsza szczepionka skojarzona została wynaleziona w latach dwudziestych XX wieku i była to szczepionka przeciw błonicy i tężcowi. Po drugiej wojnie światowej i wprowadzeniu szczepionki na krztuśca została ona skojarzona ze szczepionką błonicy-tężcową [Mazurowska-Magdzik 2001]. W Polsce skojarzoną szczepionkę DTP (z pełnokomórkową formą krztuśca) wprowadzono w 1960 r. [Gołębiowska 2000] i jest ona nadal stosowana, co stanowi wyjątek wśród krajów europejskich, gdyż szczepionka DTP uważana jest za zbyt reaktoogenną ze względu na częste wywoływanie niepożądanych odczynów poszczepiennych [Zawadka 2012].

Szczepionki z pełnokomórkową formą krztuśca zawierają około 3 000 antygenów, podczas gdy w tych z bezkomórkową formą znajduje się od 1 do 5 antygenów pałeczki krztuśca. Dodatkowo przy produkcji szczepionek pełnokomórkowych pojawia się problem z utrzymaniem powtarzalności serii. Istotne różnice można również zauważyć w samej skuteczności szczepionek, w przypadku pełnokomórkowych wynosi ona od 30% do 92%, podczas gdy dla bezkomórkowych utrzymuje się na poziomie od 81% do 93%. Ponadto szczepionki z pełnokomórkową formą krztuśca nie były oceniane w randomizowanych badaniach klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trial*), w przeciwieństwie do tych z bezkomórkową formą krztuśca [Sanofi 2019].

Alternatywą dla szczepionek zawartych w PSO są szczepionki skojarzone (czteroskładnikowe – 4w1, pięcioskładnikowe – 5w1 oraz sześćoskładnikowe – 6w1). Dzięki podaniu kilku antygenów w jednej szczepionce, znacząco zmniejsza się liczba wstrzyknięć oraz wizyt lekarskich związanych ze szczepieniami [Dryk 2019]. W przypadku szczepionek z podstawowego schematu finansowanych w ramach PSO (szczepionka DTP oraz szczepionki pojedyncze) dziecko otrzyma 19 wstrzyknięć⁵ w ciągu pierwszych dwóch lat życia [PSO 2020], a w przypadku szczepionki 6w1 jest to tylko 10 wstrzyknięć⁶ (por. Tab. 3.) [Szczepienia info].

Dodatkowo dzięki podaniu kilku antygenów w jednej szczepionce zwiększa się tzw. *compliance*, czyli przestrzeganie zaleceń zawartych w harmonogramie szczepień, wzrasta stopień wyszczepialności, a sam proces przeprowadzania szczepień zostaje uproszczony [ReportLinker 2019].

Szczepionki 6w1 zastąpiły 5w1 w większości krajów europejskich i stanowią preferowany rodzaj szczepień w tym regionie. WHO popiera włączanie szczepionek 6w1 do harmonogramu szczepień w poszczególnych krajach jako możliwości dostępu do globalnej inaktywowanej szczepionki przeciw polio (IPV), stosowanej w zwalczaniu wirusa polio [ReportLinker 2019].

W większości krajów, w których szczepionka 6w1 została dodana do narodowego programu szczepień odsetek zaszczepionych dzieci jest wysoki i utrzymuje się w granicach od 90% do 99%. Szczepionki 6w1 zostały włączone do narodowych programów szczepień w wielu krajach o wysokich i średnich dochodach, w których istnieje silne finansowanie szczepień ze

⁵ Dotyczy szczepionek obowiązkowych.

⁶ Dla szczepionki 5w1 12 wstrzyknięć w analogicznym okresie.

środków publicznych. W 2018 r. odsetek szczepionek 6w1 podanych w ramach narodowych programów szczepień wyniósł 71,8%, a pozostałe 28,2% stanowił rynek prywatny [ReportLinker 2019].

Szczepionka Hexacima zajmuje wiodącą pozycję na rynku szczepionek 6w1. W 2018 r. na całym świecie podano około 19 milionów dawek, co stanowiło około 63% udziałów na świecie wśród preparatów 6w1 dostępnych w handlu do podawania dzieciom [ReportLinker 2019].

Szacuje się, że w 2018 r. w krajach takich jak Niemcy, Wielka Brytania, Francja, Włochy i Hiszpania wykorzystano ponad milion dawek szczepionek 6w1. W Wielkiej Brytanii szczepionki 6w1 stosowane są w ramach szczepień obowiązkowych od 2017 r., natomiast we Francji od 2018 r. [ReportLinker 2019].

Poniżej przedstawiono powody, dla których kobiety w ciąży i matki niemowląt decydują się na szczepionki skojarzone:

- są wygodne dla dziecka jak i dla rodziców – pozwalają na szybsze i mniej bolesne zrealizowane kalendarza szczepień, a mniejsza liczba wkłuć wiąże się z mniejszym bólem i rzadszymi skutkami ubocznymi jak np. gorączka,
- stosują się do rekomendacji lekarzy – zgodne z opiniami autorytetów posiadających merytoryczną wiedzę na temat szczepionek,
- są już szeroko stosowane w krajach Europy Zachodniej,
- popularne w otoczeniu rodziców i uważane za nowoczesne,
- bezpieczne – mniejsza liczba konserwantów i bardziej oczyszczone przez co mniej obciążają organizm dziecka, bezpieczna forma wirusa, mniej odczynów poszczepiennych [GSK 2018].

Ogólnie wśród zalet szczepionek skojarzonych wymienia się:

- mniejszą liczbę wkłuć, która pozwala na zmniejszenie stresu i bólu [Maman 2015],
- zwiększają odsetek dzieci zaszczepionych na czas (mniejsze ryzyko pominięcia lub opóźnienia szczepienia) [Maman 2015],
- zwiększają wskaźnik wyszczepialności [Maman 2015],
- mniejsza liczba wizyt szczepiennych – szczepionki skojarzone redukują czas, który rodzice spędzają na wizytach szczepiennych dziecka (co wiąże się ze wzrostem produktywności rodziców) i usprawniają również działanie ośrodków zajmujących się podawaniem szczepionek [Maman 2015],
- mniejsza liczba wkłuć zmniejsza liczbę występujących reakcji w miejscu wstrzyknięcia [Maman 2015],
- zmniejszona liczba iniekcji pozwala również na bardziej komfortowe rozszerzenie kalendarza szczepień o szczepionki zalecane [Maman 2015],
- zmniejszają koszty związane z podaniem i przechowywaniem szczepionek [Maman 2015],
- zmniejszają ryzyko popełnienia błędów lekarskich i pielęgniarskich [Jackowska 2018],

- szczepionki skojarzone wiążą się z mniejszą częstością występowania niepożądanych reakcji poszczepiennych, ponieważ:
 - w ich składzie znajduje się bezkomórkowy składnik krztuśca [Jackowska 2018],
 - zawierają mniejszą liczbę substancji pomocniczych.

Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia oraz Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii widzą potrzebę zastąpienia szczepionki DTP w PSO szczepionkami pięcio- lub sześcioskładnikowymi. Dzięki temu wszystkie dzieci miałyby dostęp do szczepionek, które w ich opinii powodują mniejszą liczbę powikłań poszczepiennych, a poprzez redukcję liczby wstrzyknień zwiększają również komfort szczepień. Dodatkowo liczba badań porównujących szczepionki z pełnokomórkową formą krztuśca (zawartą w szczepionce DTP) z formą bezkomórkową jest ograniczona, co może wynikać z faktu, że szczepionki z formą pełnokomórkową są obecnie praktycznie niestosowane na świecie [Bernatowska 2019].

Zgodnie ze stanowiskiem Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii dotyczących zmian w PSO (na rok 2019) szczepionka DTP powinna zostać zastąpiona szczepionką 6w1 lub 5w1 ze względów na bezpieczeństwo dzieci, a także ze względów ekonomicznych oraz praktycznych [Jackowska 2018].

Tab. 3. Porównanie schematów szczepień z zastosowaniem szczepionek zawartych w PSO oraz stosując szczepionkę 6w1.

Wiek		Kalendarze szczepień wg PSO	Alternatywny kalendarz szczepień z wykorzystaniem szczepionek 6w1
Po urodzeniu		<ul style="list-style-type: none"> • WZWB • gruźlica 	<ul style="list-style-type: none"> • WZWB • gruźlica
1. rok życia	2. miesiąc	Obowiązkowe: <ul style="list-style-type: none"> • błonica, tężec, krztusiec (3w1); • Hib; • WZWB; • pneumokoki. Zalecane: <ul style="list-style-type: none"> • rotawirusy; • meningokoki. 	<ul style="list-style-type: none"> • 6w1 (DTaP-IPV-HB-Hib); • pneumokoki; Zalecane: <ul style="list-style-type: none"> • rotawirusy; • meningokoki.
	3-4. miesiąc	Obowiązkowe: <ul style="list-style-type: none"> • błonica, tężec, krztusiec (3w1); • Hib; • poliomyelitis; • pneumokoki. Zalecane: <ul style="list-style-type: none"> • rotawirusy; • meningokoki. 	<ul style="list-style-type: none"> • 6w1 (DTaP-IPV-HB-Hib); • pneumokoki. Zalecane: <ul style="list-style-type: none"> • rotawirusy; • meningokoki.
	5-6. miesiąc	Obowiązkowe: <ul style="list-style-type: none"> • błonica, tężec, krztusiec (3w1); • Hib; • poliomyelitis. Zalecane: <ul style="list-style-type: none"> • rotawirusy; • meningokoki. 	<ul style="list-style-type: none"> • 6w1 (DTaP-IPV-HB-Hib); Zalecane: <ul style="list-style-type: none"> • rotawirusy; • meningokoki.

Wiek		Kalendarze szczepień wg PSO	Alternatywny kalendarz szczepień z wykorzystaniem szczepionek 6w1
	7. miesiąc	Obowiązkowe: <ul style="list-style-type: none"> • WZWB. Zalecane: <ul style="list-style-type: none"> • meningokoki. 	– Zalecane: <ul style="list-style-type: none"> • meningokoki.
2. rok życia	13-15. miesiąc	Obowiązkowe: <ul style="list-style-type: none"> • odra, różyczka, świnka; • pneumokoki. Zalecane: <ul style="list-style-type: none"> • ospa wietrzna; • meningokoki. 	Obowiązkowe: <ul style="list-style-type: none"> • odra, różyczka, świnka; • pneumokoki. Zalecane: <ul style="list-style-type: none"> • ospa wietrzna; • meningokoki.
	16-18. miesiąc	Obowiązkowe: <ul style="list-style-type: none"> • błonica, tężec, krztusiec (3w1); • Hib; • poliomyelitis. Zalecane: <ul style="list-style-type: none"> • ospa wietrzna. 	<ul style="list-style-type: none"> • 6w1 (DTaP-IPV-HB-Hib); Zalecane: <ul style="list-style-type: none"> • ospa wietrzna.
	24. miesiąc	Zalecane: <ul style="list-style-type: none"> • WZWA; • meningokoki. 	Zalecane: <ul style="list-style-type: none"> • WZWA; • meningokoki.

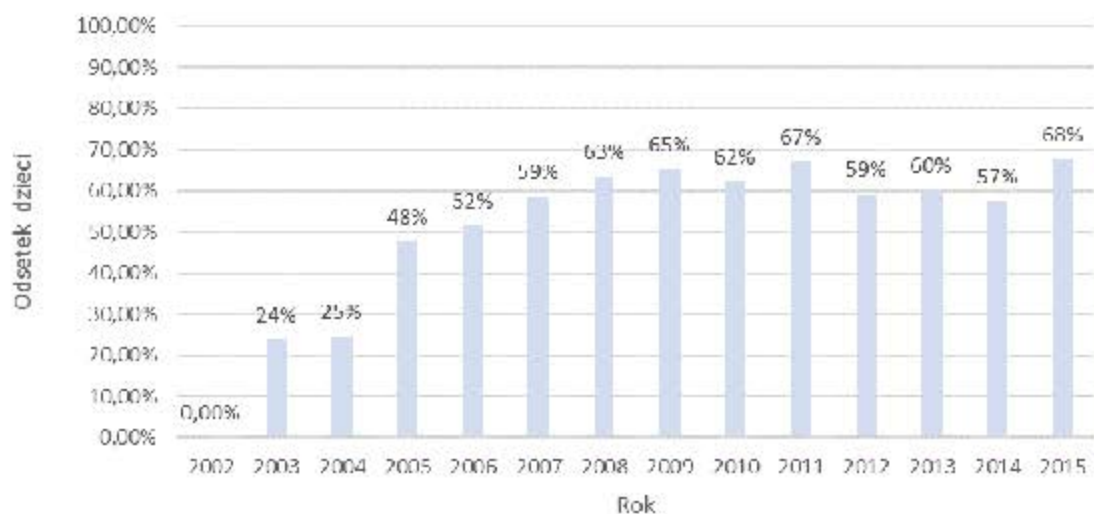
DTaP-IPV-HB-Hib – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (składnik bezkomórkowy), poliomyelitis, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (ang. *Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis, inactivated polio vaccine, hepatitis B*), zakażeniom *Haemophilus influenzae* typu b; Hib – szczepionka przeciw zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b; PSO – Program Szczepień Ochronnych; WZWA – wirusowe zapalenie wątroby typu A; WZWB – wirusowe zapalenie wątroby typu B.

W badaniu ankietowym dotyczącym opinii różnych podmiotów zaangażowanych w szczepienie dzieci (tj. rodziców i lekarzy oraz pielęgniarek) na temat szczepionek skojarzonych, na pytanie skierowane do rodziców, dlaczego zdecydowali się na płatną szczepionkę skojarzoną, 79,1% rodziców odpowiedziało, że zależało im na zaoszczędzeniu bólu dziecku, 56,3% nie zgadzało się na zastrzyki podczas jednej wizyty szczepiennej, 22,2% zdecydowało się na szczepionkę skojarzoną po konsultacji z lekarzem. Część rodziców odpowiedziała, że szczepionka skojarzona jest lepszej jakości (2,2%), 1,7% uznało ją za bezpieczniejszą, a 0,9% podało inną przyczynę niż wymienione wcześniej. Wg lekarzy i pielęgniarek większość rodziców decyduje się na szczepionki skojarzone, bo chcą uniknąć trzech zastrzyków podczas jednej wizyty szczepiennej. W ich opinii innym ważnym argumentem skłaniającym rodziców do wyboru szczepionek skojarzonych jest fakt, że zawierają bezkomórkową formę szczepionki przeciw krztuścowi, co wiąże się z mniejszą liczbą odczynów poszczepiennych [Bernatowska 2011].

Zgodnie z wynikami tego samego badania, wśród osób, które nie zdecydowały się na szczepionkę skojarzoną głównym powodem rezygnacji była zbyt wysoka cena (84,3% rodziców) mimo chęci zmniejszenia bólu dziecka. 10,7% rodziców nie przeszkadzało wstrzyknięcie trzech szczepionek na jeden wizycie, a tylko 3,8% uznało szczepionki finansowane w ramach PSO za bezpieczniejsze. Niewielka część rodziców nie była świadoma możliwości wyboru szczepionki skojarzonej, 6,5% rodziców jako powód rezygnacji podało odpowiedź „inne” [Bernatowska 2011].

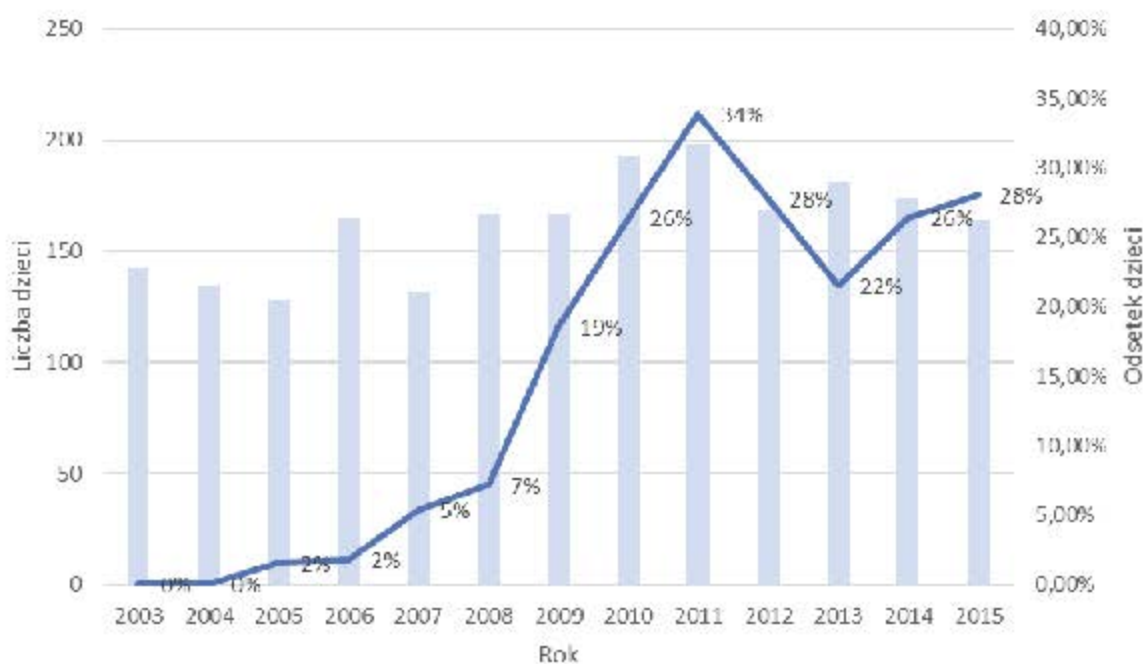
Analiza stopnia realizacji szczepień ochronnych na przestrzeni lat 1997-2015 w trzech ośrodkach opieki zdrowotnej w Białymstoku wykazała, że od roku 2003 coraz większa liczba dzieci jest szczepiona z użyciem szczepionek wysokoskojarzonych (por. Rys. 1.). Łącznie w okresie objętym badaniem szczepionkami skojarzonymi 5w1 zostało zaszczepionych 29,5%, a szczepionkami 6w1 – 12,5% pacjentów. Pierwsze szczepienia szczepionkami typu 5w1 odnotowano w 2003 r., natomiast szczepionkami 6w1 dwa lata później. W 2015 roku odsetek dzieci zaszczepionych z zastosowaniem szczepionek 6w1 wyniósł 28% (por. Rys. 2.) [Owłasiuk 2018].

Rys. 1. Odsetek dzieci zaszczepionych szczepionkami skojarzonymi (5w1 oraz 6w1) na przestrzeni lat 2002 - 2015 w badanych ośrodkach.



Opracowano na podstawie Owłasiuk 2018

Rys. 2. Odsetek dzieci zaszczepionych szczepionką skojarzoną 6w1 na przestrzeni lat 2003 - 2015 w badanych ośrodkach.



Opracowano na podstawie Owłasiuk 2018

2.7.3 Zadania poszczególnych organów w systemie obowiązkowych szczepień ochronnych

GIS zbiera informacje z całego kraju o wielkości zapotrzebowania na szczepionki, na ich podstawie i w oparciu o prognozowaną liczbę urodzeń oszacowuje wielkość zapotrzebowania na szczepionki na przyszły rok (por. Rys. 3.). Do 30. czerwca każdego roku roczne zapotrzebowanie na szczepionki jest przekazywane do Ministerstwa Zdrowia (MZ), a następnie MZ planuje zakup szczepionek niezbędnych do realizacji PSO na kolejny rok. Zakup centralny dokonywany jest zwykle w transzach za pośrednictwem Zakładu Zamówień Publicznych [Dryk 2019].

Centralna Baza Rezerw Sanitarno-Przeciwepidemicznych odbiera zakupione przez MZ szczepionki i ma za zadanie przechowywanie ich z zachowaniem łańcucha chłodniczego i zgodnie z zasadami zawartymi w prawie farmaceutycznym oraz transport w transzach do Wojewódzkich Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych, które dalej przekazują produkty⁷ do Powiatowych Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych oraz nadzorowanych podmiotów leczniczych. Powiatowe Stacje Sanitarno-Epidemiologiczne przyjmują preparaty od Wojewódzkich Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych i wydają lub odbierają⁸ szczepionki od podmiotów leczniczych. Podmioty lecznicze mają za zadanie poinformować opiekunów dzieci⁹ o wyznaczonym terminie szczepienia obowiązkowego, prowadzą także badania kwalifikacyjne przed szczepieniem i przeprowadzają szczepienia ochronne, a dokumentacja (karty uodpornienia) przekazywane są do powiatowych i wojewódzkich stacji Sanitarno-epidemiologicznych [Dryk 2019].

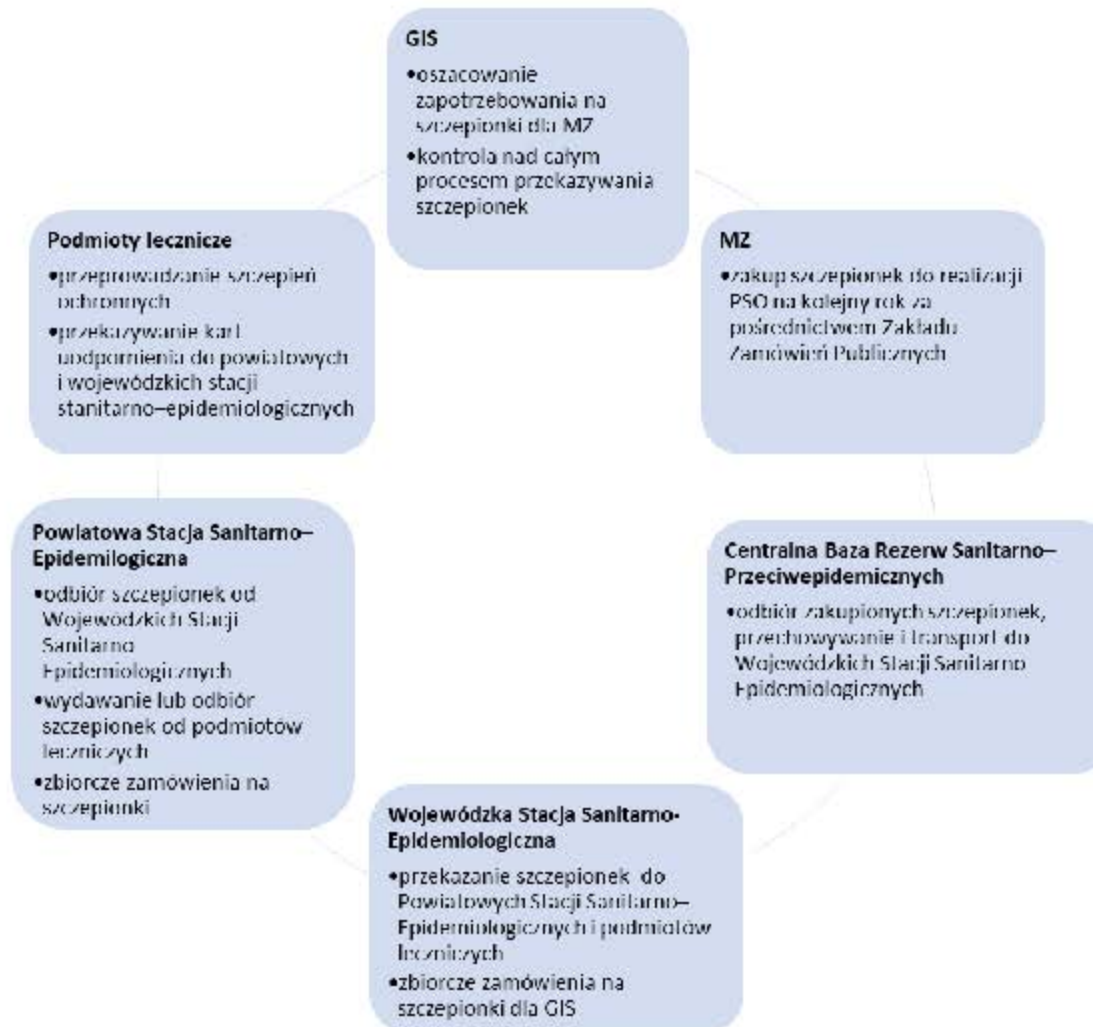
Powiatowe stacje Sanitarno-Epidemiologiczne przekazują zbiorcze zamówienia na szczepionki od należących do nich podmiotów leczniczych do wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych, które z kolei przekazują zamówienia do GIS. Nad całym procesem przekazywania szczepionek z Centralnej Bazy Rezerw do kolejnych punktów również czuwa GIS [Dryk 2019].

⁷ Z zachowaniem łańcucha chłodniczego.

⁸ Z zachowaniem łańcucha chłodniczego.

⁹ Dotyczy osób zadeklarowanych w danym podmiocie leczniczym.

Rys. 3. Zadania poszczególnych organów w systemie obowiązkowych szczepień ochronnych.



2.8 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zgodnie z danymi Zakładu Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH od 1. stycznia do 15. kwietnia 2020 r. odnotowano 494 zachorowania na krztusiec, a w przypadku WZW B 473 zachorowania przewlekłe i bliżej nieokreślone oraz 9 zachorowań ostrych. Wykryto także 26 przypadków zachorowania na choroby wywoływane przez *Haemophilus influenzae* (bez rozróżnienia na typ bakterii). Nie wykryto żadnych zachorowań na tężec, błonicę oraz poliomyelitis (por. Tab. 4).

Tab. 4. Liczba zachorowań i zapadalność na 100 tys. ludności na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1. stycznia do 15. kwietnia 2020 r.

L.p.	Jednostka chorobowa		01.01. - 15.03.2020 r.	
			Liczba	Zapadalność
1.	Tężec	ogółem	–	–
		noworodków	–	–
2.	Błonica		–	–
3.	Krzusiec		494	1,29
4.	Poliomyelitis	wywołane dzikim wirusem	–	–
		wywołane wirusem pochodzenia szczepionkowego	–	–
5.	Wirusowe zapalenie wątroby typu B	ostre	9	0,02
		typu B - przewlekłe i BNO	473	1,23
6.	Choroba wywołana przez <i>Haemophilus influenzae</i> , inwazyjna	ogółem	26	0,07
		zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu	5	0,01
		posocznica	12	0,03
		inna określona i nie określona	9	0,02

BNO – bliżej nieokreślone.

Opracowano na podstawie PZH online

W 2019 r. (od 1 stycznia do 31 grudnia) doszło do 18 przypadków zakażenia tężcem (zapadalność na 100 tys. wyniosła 0,05) i 1 626 przypadków zakażenia krztuscem (zapadalność na 100 tys. wyniosła 4,23) (por. Tab. 5.). Na WZW typu B zachorowało łącznie 2 860 osób, z czego 46 osób na ostre zapalenie wątroby (zapadalność na 100 tys. wyniosła 0,12), a 2 814 (zapadalność na 100 tys. wyniosła 7,33) na przewlekłe i bliżej nieokreślone. Na zakażenie wywoływane przez *Haemophilus influenzae* zapadło ogółem 99 osób (zapadalność na 100 tys. wyniosła 0,26). Nie wykryto żadnych zachorowań na tężec noworodków, błonicę oraz poliomyelitis [PZH online].

Tab. 5. Liczba zachorowań i zapadalność na 100 tys. ludności na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1. stycznia do 31. grudnia 2019 oraz w tym samym okresie w 2018 r.

L.p.	Jednostka chorobowa		01.01. - 31.12.2019 r.		1.01. - 31.12.2018 r.	
			Liczba	Zapadalność	Liczba	Zapadalność
1.	Tęžec	ogółem	18	0,05	8	0,02
		noworodków	–	–	–	–
2.	Błonica		–	–	–	–
3.	Krztuśiec		1 626	4,23	1 548	4,03
4.	Poliomyelitis	wywołane dzikim wirusem	–	–	–	–
		wywołane wirusem pochodzenia szczepionkowego	–	–	–	–
5.	Wirusowe zapalenie wątroby typu B	ostre	46	0,12	40	0,10
		typu B - przewlekłe i BNO	2 814	7,33	3 156	8,22
6.	Choroba wywołana przez <i>Haemophilus influenzae</i> , inwazyjna	ogółem	99	0,26	115	0,30
		zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu	10	0,03	6	0,02
		posocznica	51	0,13	59	0,15
		inna określona i nie określona	45	0,12	64	0,17

BNO – bliżej nieokreślone.

Opracowano na podstawie PZH online

W okresie lat 2015 - 2017 liczba zachorowań na tężca utrzymywała się na podobnym poziomie 11-12 przypadków rocznie, a w 2018 r. liczba ta spadła do 8 zachorowań, żadne z tych zakażeń nie dotyczyło noworodków (por. Tab. 6.). W przypadku krztuśca największa liczba zachorowań wystąpiła w roku 2016 - 6 828, a najmniejsza w 2018 r. – 1 548 przypadków. Liczba zachorowań na WZW typu B utrzymywała się na podobnym poziomie – od 40 do 59 zachorowań rocznie w przypadku ostrej postaci i od 3 156 do 3 756 w przypadku przewlekłej postaci choroby. Zauważalny jest wzrost zachorowań wywoływanych przez *Haemophilus influenzae*, w 2015 roku ogólna liczba zachorowań wyniosła 62, a w 2018 roku 115 zachorowań ogółem. Nie wykryto żadnych zachorowań na błonicę ani poliomyelitis na przestrzeni lat 2015 - 2018 [PZH online].

Tab. 6. Liczba zachorowań i zapadalność na 100 tys. ludności na wybrane choroby zakaźne w Polsce w latach 2015 - 2018.

L.p.	Jednostka chorobowa		2015*		2016 [#]		2017 [§]		2018 [§]	
			Liczba	Zapadalność	Liczba	Zapadalność	Liczba	Zapadalność	Liczba	Zapadalność
1.	Tęžec	ogółem	12	0,03	12	0,03	11	0,03	8	0,02
		noworodków	–	–	–	–	–	–	–	–
2.	Błonica		–	–	–	–	–	–	–	–
3.	Krzusiec		4 955	12,89	6 828	17,77	3 061	7,97	1 548	4,03
4.	Poliomyelitis	wywołane dzikim wirusem	–	–	–	–	–	–	–	–
		wywołane wirusem pochodzenia szczepionkowego	–	–	–	–	–	–	–	–
5.	Wirusowe zapalenie wątroby typu B	ostre	55	0,14	50	0,13	56	0,15	40	0,10
		typu B - przewlekłe i BNO	3 463	9,01	3 756	9,77	3 307	8,61	3 156	8,22
6.	Choroba wywołana przez <i>Haemophilus influenzae</i> , inwazyjna	ogółem	62	0,16	69	0,18	108	0,28	115	0,30
		zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu	14	0,04	9	0,02	11	0,03	6	0,02
		posocznica	40	0,10	42	0,11	54	0,14	59	0,15
		inna określona i nie określona	18	0,05	27	0,07	56	0,15	66	0,17

*Dane zawarte w „Choroby Zakaźne i Zatrucia w Polsce w 2016 roku.”

[#]Dane zawarte w „Choroby Zakaźne i Zatrucia w Polsce w 2017 roku.”

[§]Dane zawarte w „Choroby Zakaźne i Zatrucia w Polsce w 2018 roku.”

BNO – bliżej nieokreślone.

Opracowano na podstawie PZH online

2.9 Poziom wyszczepialności w Polsce

2.9.1 Stan zaszczepienia

Stan zaszczepienia dzieci na błonicę i tężec w Polsce w 2018 r. wyniósł:

- 49,1% wśród dzieci z rocznika 2018 (szczepienie podstawowe pierwotne),
- 95,2% wśród dzieci z rocznika 2017 (szczepienie podstawowe pierwotne i uzupełniająca),
- 97,6% wśród dzieci z rocznika 2016 (szczepienie podstawowe pierwotne i uzupełniająca) [Czarkowski 2019].

Stan zaszczepienia dzieci przeciw zakażeniom wywoływanym przez *Haemophilus Influenzae* typ b w Polsce 2018 r. wyniósł:

- 49,0% wśród dzieci z rocznika 2018 (szczepienie podstawowe pierwotne),
- 95,1% wśród dzieci z rocznika 2017 (szczepienie podstawowe pierwotne i uzupełniająca),
- 97,6% wśród dzieci z rocznika 2016 (szczepienie podstawowe pierwotne i uzupełniająca) [Czarkowski 2019].

Stan zaszczepienia dzieci na krztusiec w Polsce 2018 r. wyniósł:

- 49,0% wśród dzieci z rocznika 2018 (szczepienie podstawowe pierwotne),
- 95,2% wśród dzieci z rocznika 2017 (szczepienie podstawowe pierwotne i uzupełniająca),
- 97,6% wśród dzieci z rocznika 2016 (szczepienie podstawowe pierwotne i uzupełniająca) [Czarkowski 2019].

Stan zaszczepienia dzieci przeciw poliomyelitis w Polsce 2018 r. wyniósł:

- 49,0% wśród dzieci z rocznika 2018 (szczepienie podstawowe pierwotne),
- 95,1% wśród dzieci z rocznika 2017 (szczepienie podstawowe pierwotne i uzupełniająca),
- 97,6% wśród dzieci z rocznika 2016 (szczepienie podstawowe pierwotne i uzupełniająca) [Czarkowski 2019].

Stan zaszczepienia (szczepienie podstawowe pierwotne i uzupełniająca) dzieci na WZW typu B w Polsce w 2018 r. wyniósł:

- 85,9% wśród dzieci z rocznika 2018,
- 97,8% wśród dzieci z rocznika 2017,
- 98,7% wśród dzieci z rocznika 2016 [Czarkowski 2019].

Tab. 7. Stan zaszczepienia roczników 2018-2016 w 2018 r.

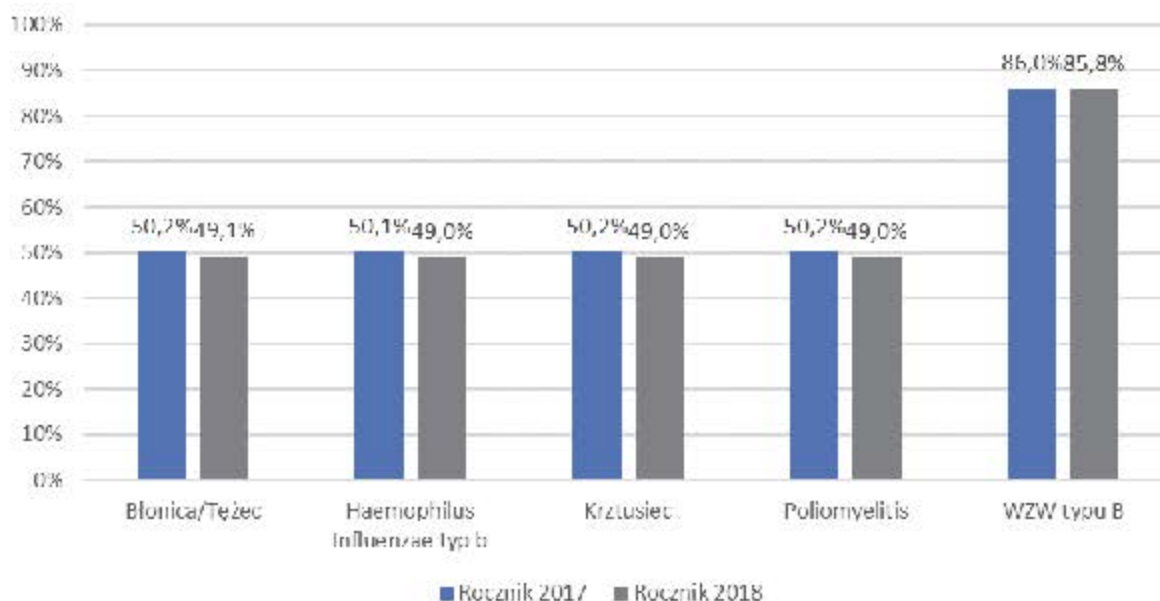
Lp.	Szczepienie	Dzieci w 1. roku życia (rocznik 2018)			Dzieci w 2. roku życia (rocznik 2017)			Dzieci w 3. roku życia (rocznik 2016)		
		SPU	SPP	NS	SPU	SPP	NS	SPU	SPP	NS
1.	Błonica/Tężec	–	176 837 (49,1%)	183 585 (50,9%)	142 229 (36,0%)	234 253 (59,2%)	18 972 (4,8%)	330 646 (87,4%)	38 742 (10,2%)	8 923 (2,4%)
2.	<i>Haemophilus In- fluenzae</i> typ b	–	176 451 (49,0%)	183 971 (51,0%)	42 698 (36,1%)	233 400 (59,0%)	19 356 (4,9%)	330 821 (87,4%)	38 292 (10,1%)	9 198 (2,4%)
3.	Krztusiec	–	176 640 (49,0%)	183 782 (51,0%)	142 424 (36,0%)	234 037 (59,2%)	18 993 (4,8%)	330 614 (87,4%)	38 701 (10,2%)	8 996 (2,4%)
4.	Poliomyelitis	–	176 477 (49,0%)	183 945 (51,0%)	142 731 (36,1%)	233 508 (59,0%)	19 215 (4,9%)	330 510 (87,4%)	38 686 (10,2%)	9 115 (2,4%)
5.	WZW typu B	139 224 (38,6%)	170 204 (47,2%)	50 994 (14,1%)	359 515 (90,9%)	27 18 (6,9%)	8 754 (2,2%)	365 325 (96,6%)	8 007 (2,1%)	4 979 (1,3%)

NS – nie szczepieni i niepełne szczepienie pierwotne; SP – szczepienie podstawowe; SPP – szczepienie podstawowe, pierwotne; SPU – szczepienie podstawowe, uzupełniające; WZW – wirusowe zapalenia wątroby.

Opracowano na podstawie Czarkowski 2019

Porównując stan zaszczepienia dzieci w pierwszym roku życia z rocznika 2017 oraz 2018 można zaobserwować niewielki spadek w odsetkach zaszczepionych dzieci. W 2018 r. wśród dzieci w pierwszym roku życia odsetek dzieci zaszczepionych przeciw błonicy i tężcowi, krztuścowi, oraz poliomyelitis wyniósł 49%, w 2017 roku odsetek ten był wyższy i wynosił 50,2% (por. Rys. 4.). W przypadku szczepień przeciw zakażeniom wywoływanym przez *Haemophilus Influenzae* typ b odsetek dzieci zaszczepionych w pierwszym roku życia spadł z 50,1% do 49,0%. W 2017 r. odsetek dzieci zaszczepionych na WZW typu B osiągnął poziom 86,0%, natomiast w 2018 r. było to 85,8% [Czarkowski 2019].

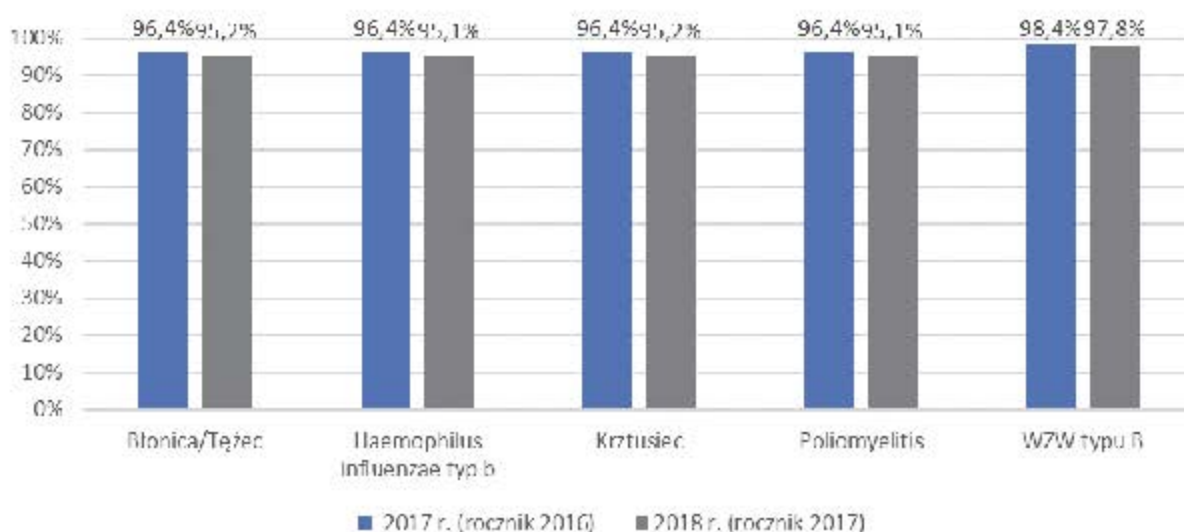
Rys. 4. Stan zaszczepienia dzieci w pierwszym roku życia w 2017 r. oraz 2018 r.



Opracowano na podstawie Czarkowski 2019

W drugim roku życia odsetek zaszczepionych dzieci jest wyższy, jednakże w porównaniu z rokiem 2017, w 2018 r. widoczny jest spadek wśród dzieci zaszczepionych przeciw błonicy i tężcowi, zakażeniom wywoływanym przez *Haemophilus Influenzae* typ b, krztuścowi oraz poliomyelitis z 96,4% w 2017 r. do 95% w 2018 r. W przypadku szczepień przeciw WZW typu B w 2017 odsetek zaszczepionych dzieci w drugim roku życia wyniósł 98,4%, a w 2018 r. było to 97,8% [Czarkowski 2019].

Rys. 5. Stan zaszczepienia dzieci w drugim roku życia w 2017 r. oraz 2018 r.



Opracowano na podstawie Czarkowski 2019

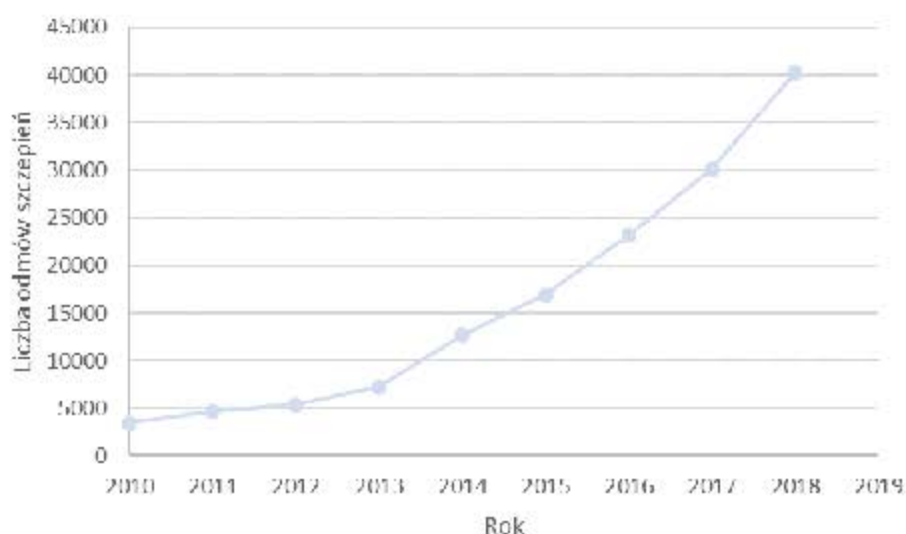
2.9.2 Spadająca liczba zaszczepionych osób

Pomimo ustawowego obowiązku szczepień można zaobserwować spadek liczby zaszczepionych osób, a o odporności zbiorowej można mówić jedynie przy poziomie wyszczepialności wynoszącym $\geq 92\%$ ¹⁰, która zapewnia ochronę całej populacji przed chorobami zakaźnymi. Spadek liczby zaszczepionych osób sprawia, że takie patogeny jak wirus odry czy pałeczka krztuśca dalej będą się rozprzestrzeniać. Przy spadku odsetka zaszczepionych w populacji do 80-85% powrócą choroby, które obecnie zostały niemalże wyeliminowane [Dryk 2019].

Od roku 2010 obserwowany jest spadek zaszczepionych osób. W 2010 r. liczba odmów szczepienia (niezależnie od przyczyny odmowy) wynosiła 3 437, a w 2018 osiągnęła już 40 342 odmów (por. Rys. 6.). W pierwszym kwartale 2019 r. liczba odmów stanowiła już około 42 tys. [Dryk 2019].

¹⁰ W przypadku niektórych chorób poziom ten musi być większy, przykładowo dla odry poziom zapewniający bezpieczeństw wynosi 95%.

Rys. 6 Rosnąca liczba odmów szczepień na przestrzeni lat 2010 - 2018.



Opracowano na podstawie: Dryk 2019

Dane dotyczące osób uchylających się od szczepień ochronnych mogą być niepełne, ze względu na fakt, że lekarze nie zawsze przekazują takie informacje do stacji sanitarno-epidemiologicznych. Stale rosnąca liczba osób unikających obowiązkowych szczepień ochronnych wskazuje, że kontynuowanie akcji edukacyjnych i szukania sposobów na dotarcie do opiekunów dzieci z informacjami wskazującymi na zasadność realizacji szczepień ochronnych jest nadal niezbędne [NIK 2016].

2.10 Stan systemu szczepień ochronnych w Polsce wg NIK

W 2016 r. Najwyższa Izba Kontroli (NIK) opublikowała raport dotyczący systemu szczepień ochronnych na przestrzeni lat 2011 - 2015. Czynności kontrolne prowadzono od 21 lipca do 16 października 2015 r. Celem kontroli przeprowadzonej z inicjatywy NIK była ocena organizacji systemu szczepień ochronnych oraz jego bezpieczeństwa. Kontrola objęła MZ, Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, GIS, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny, pięć wojewódzkich i sześć powiatowych stacji sanitarno-epidemiologicznych, a także 10 świadczeniodawców. Kontrola objęła dokumentację medyczną (łącznie 8 400 kart uodpornienia), w której oceniano stan zaszczepienia, terminowość szczepień oraz działania lekarzy w kwestii wykonania wszystkich obowiązkowych szczepień [NIK 2016].

Wyniki kontroli wykazały, że obowiązujący system szczepień ochronnych jest bezpieczny zarówno dla dzieci, jak i dla całej populacji. Warunki zakupu szczepionek, standardy dostarczania i przechowywania zapewniały bezpieczeństwo szczepionym dzieciom, a warunki przeprowadzania świadczenia w większości minimalizowały ryzyko wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych. Kontrole prowadzone przez Państwową Inspekcję Sanitarną po-

zwały na wykrycie i wyeliminowanie nieprawidłowości mogących wpływać na bezpieczeństwo dzieci. Warto również zaznaczyć, że wszystkie kontrolowane podmioty prowadziły działalność informacyjną i edukacyjną [NIK 2016].

Niewystarczająco skuteczne były za to działania powiatowych inspektorów sanitarnych w kwestii egzekwowania obowiązku szczepień w przypadku opiekunów dzieci unikających ich wykonania. Świadczeniodawcy zwykle nie przekazywali powiatowym inspektorom sanitarnym informacji o osobach uchylających się od obowiązku szczepień, natomiast stacje sanitarno-epidemiologiczne nie wydawały żadnych zaleceń w tej sprawie [NIK 2016].

Państwowa Inspekcja Sanitarna prowadziła wymagane rejestry niepożądanych odczynów poszczepiennych, a Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny na podstawie formularzy otrzymanych od świadczeniodawców sporządzał raporty dotyczące sytuacji epidemiologicznej chorób zakaźnych w Polsce. Niektórzy świadczeniodawcy nie przestrzegali terminu i obowiązku przekazania informacji o odczynach poszczepiennych [NIK 2016].

Zakup szczepionek dokonywany przez MZ z budżetu państwa przebiegał w sposób prawidłowy, ale dotyczyło jedynie 40% dzieci objętych obowiązkiem szczepienia. Wynikało to z faktu, że rodzice wybierali szczepionki wysokoskojarzone, zamiast szczepionek zapewnianych przez MZ. Całościowo system szczepień ochronnych działał jednak prawidłowo, gdyż każde dziecko miało gwarancję wykonania szczepienia, a stan wyszczepialności był wysoki (w okresie objętym kontrolą tj. 2011 - 2015 r.) [NIK 2016].

W latach 2011 - 2015 środki finansowe na zakup szczepionek do realizacji PSO stanowiły odpowiednio: 78,2%, 70,3%, 58,6%, 61,5% i 61,5% zapotrzebowania zgłoszonego przez GIS w podstawowym (najtańszym) wariantie kosztowym. W celu realizacji PSO w podstawowym wariantie zwiększono planowane wydatki na zakup szczepionek z rezerw budżetu państwa, zmiany te miały charakter doraźny i nie wpływały na zwiększenie zaplanowanych wydatków w kolejnym roku. Zakup szczepionek ze środków rezerw budżetu państwa, czyli uzależnienie ich zakupu od zwiększenia planu wydatków w trakcie roku budżetowego miało negatywny wpływ na organizację ich zakupu, zwiększało ryzyko wzrostu kosztów zakupu oraz ich braku, przez co mogłoby dojść do zakłócenia realizacji harmonogramu obowiązkowych szczepień ochronnych (taka sytuacja wystąpiła w czwartym kwartale w 2013 r.). Z raportu NIK wynika, że w okresie objętym kontrolą MZ kilkakrotnie informował Ministerstwo Finansów o potrzebie zwiększenia wydatków na realizację PSO poprzez zwiększenie limitu wydatków w części 46 – Zdrowie, informacja ta była również kierowana do Rady Ministrów – bez żadnych skutków [NIK 2016].

2.10.1 Standardy bezpieczeństwa w zakresie szczepionek

Kontrola NIK wykazała, że badania laboratoryjne dotyczące bezpieczeństwa szczepionek były zapewnione na każdym etapie produkcji. Dopuszczenie szczepionki do obrotu wymaga spełnienia wielu kryteriów, a bezpieczeństwo jest zapewniane dodatkowo przez bieżące kontrolowanie i ocenę niepożądanych odczynów poszczepiennych. Standardy i procedury związane z transportem, przechowywaniem oraz sposobem ich podania gwarantowały bezpieczeństwo ich stosowania [NIK 2016].

GIS wydał wytyczne skierowane do Państwowych Inspekcji Sanitarnych w celu ujednoczenia procedur kontrolnych dotyczących warunków sanitarno-higienicznych punktów szczepień. Publikował również na swojej stronie komentarze dotyczące prawidłowego sposobu dokumentowania udzielania pacjentom lub opiekunom informacji dotyczących szczepień, wymagania dotyczące zachowania łańcucha chłodniczego przy przechowywaniu szczepionek, a także kryteria pozwalające na rozpoznanie osoby uchylającej się od obowiązkowych szczepień ochronnych oraz sposoby egzekwowania obowiązku szczepień [NIK 2016].

Wojewódzkie oraz powiatowe inspektoraty sanitarne przekazywały świadczeniodawcom odpowiednie wytyczne pozwalające na zapewnienie bezpieczeństwa szczepień dzieci i młodzieży. Brakowało jednakże powszechnych procedur transportu szczepionek zakupionych przez opiekunów dzieci [NIK 2016].

Wytwórcy przedstawiają dokumenty potwierdzające bezpieczeństwo i skuteczność przygotowanych szczepionek w trakcie procedury dopuszczania produktu do obrotu do instytucji weryfikujących. W Polsce jest to Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dodatkowo każda seria szczepionki jest sprawdzana przez niezależne od producenta szczepionek instytucje tj. państwowe laboratoria kontroli leków. W warunkach polskich takie badania przeprowadza Zakład Badania Surowic i Szczepionek Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny, który corocznie na zlecenie GIS przeprowadza kontrolę jakości i bezpieczeństwa szczepionek dopuszczonych do obrotu. Każda seria szczepionek dopuszczonych do obrotu jest oceniana przez Zakład Badania Surowic i Szczepionek NIZP-PZH pod kątem jakości i bezpieczeństwa w ramach kontroli wstępnych przed wprowadzeniem na rynek oraz po dopuszczeniu do obrotu. Kontrola wstępna ma na celu potwierdzenie zgodności produktu z wymaganiami określonymi w dokumentacji potwierdzającej podstawę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz kryteriami wydanymi przez Europejski Dyrektoriat Jakości Leków (*European Directorate for the Quality of Medicines*, ang. EDQM), Farmakopeę Europejską oraz WHO. Po przeprowadzeniu badań powstaje raport i orzeczenie dotyczące przeprowadzonej kontroli dla danej serii szczepionek [NIK 2016].

2.10.2 Stan realizacji obowiązkowych szczepień ochronnych

Jak podaje NIK w raporcie, decyzja o finansowaniu szczepionki pięcioskładnikowej dla całej populacji dzieci urodzonych w 2016 r. w porównaniu do wariantu podstawowego wiązałaby się ze zwiększeniem nakładów na szczepienia o 24 636,7 tys. zł. Dodatkowo decyzja ta wiązałaby się z zakupem znacznie większej ilości szczepionek, ze względu na fakt, że na czas prowadzenia kontroli, około 60% dzieci było szczepionych z użyciem szczepionek wysokoskojarzonych zakupionych przez rodziców [NIK 2016].

W 2013 r. świadczeniodawcy objęci kontrolą wykonali 2013 szczepień przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi w drugim miesiącu życia, spośród nich 66,2% szczepień przeprowadzono z użyciem szczepionek wysokoskojarzonych. W gminach miejskich i miejsko-wiejskich szczepienia szczepionkami wysokoskojarzonymi stanowiły 69,7% wszystkich szczepień w tamtym okresie, a w gminach wiejskich było to 61,7% [NIK 2016].

2.11 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.02.2020. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczące szczepień ochronnych w docelowej populacji:

- *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*,
- *Alberta Health Services (AHS)*,
- *Australian Government Department of Health (AGDH)*,
- *National Health Service (NHS)*,
- Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*).

Polskie rekomendacje dotyczące Programu Szczepień Ochronnych przedstawiono w rozdz. 2.7.1.

Tab. 8. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.

Organizacja	Treść zaleceń
ACIP 2019	<p>Stosowanie szczepionek skojarzonych jest preferowane w porównaniu z podawaniem pojedynczych szczepionek zawierających te same antygeny. Przy wyborze danej szczepionki należy uwzględnić ocenę świadczeniodawcy, preferencje pacjentów oraz ewentualne zdarzenia niepożądane.</p> <p>Zastosowanie szczepionek skojarzonych może zmniejszyć liczbę zastrzyków otrzymywanych przez pacjentów i ograniczyć obawy związane z dużą liczbą iniekcji.</p> <p>Zalety szczepionek skojarzonych:</p> <ul style="list-style-type: none">• zwiększają poziom wyszczepialności,• pozwalają na terminowe objęcie szczepieniem dzieci opóźnionych w harmonogramie szczepień,• redukcją koszty związane z transportem oraz przechowywaniem szczepionek,• redukcją koszty dodatkowych wizyt wynikających z odroczenia szczepienia,• pozwalają na wprowadzenie dodatkowych nowych szczepionek do programu szczepień. <p>Do wad szczepionek skojarzonych można zaliczyć zdarzenia niepożądane, które mogą występować częściej po podaniu szczepionki skojarzonej w porównaniu z podaniem oddzielnych antygenów podczas tej samej wizyty*, niepewność co do wyboru szczepionek skojarzonych i harmonogramów dla kolejnych dawek, zmniejszona liczba patogenów, gdy produkt złożony obejmuje mniej rodzajów jednego konkretnego czynnika chorobotwórczego, dodatkowe dawki niektórych antygenów w produkcie złożonym* oraz krótszy okres ważności niż w przypadku pojedynczych szczepionek. Koszt szczepionek skojarzonych może przewyższać koszt szczepionek pojedynczych, jednakże ich wartość ekonomiczna rośnie jeśli zostaną wzięte pod uwagę bezpośrednie i pośrednie koszty dodatkowych iniekcji, opóźnionych lub pominiętych szczepień oraz koszty dodatkowej obsługi i przechowywania.</p>
AHS 2020	<p>Wszystkie dzieci urodzone w dniu 1 marca 2018 lub później kwalifikują się do szczepienia sześćskładnikową szczepionką DTaP-IPV-Hib-HB.</p>

AGDH 2019	Szczepienia sześcioskładnikową szczepionką Infanrix hexa znajdują się w Narodowym Programie Szczepień (ang. <i>National Immunisation Program</i>). Szczepienia pierwotne wykonywane są w 2., 4. i 6. miesiącu życia.
NHS 2020	Szczepienia sześcioskładnikową szczepionką w trzech dawkach znajdują się w Narodowym Programie Szczepień. Szczepionka sześcioskładnikowa podawana jest 8., 12. i 16. tygodniu życia.
WHO online	Schemat szczepień zalecanych przez WHO przedstawiono w Tab. 9. Wszystkie niemowlęta (włączając te z niską wagą urodzeniową oraz dzieci urodzone przed wyznaczonym terminem ciąży) powinny otrzymać dawkę szczepionkę przeciw WZW B niezwłocznie po urodzeniu, najlepiej w ciągu 24 godzin. Następnie zalecane są dwie lub trzy kolejne dawki szczepionki w ramach szczepień pierwotnych: wariant z trzema dawkami – pierwsze podanie szczepionki przeciw WZW B tuż po urodzeniu w postaci monowalentnej i kolejne dawki (druga i trzecia) podane w postaci szczepionek monowalentnych lub szczepionek skojarzonych w tym samym czasie co szczepionka przeciw DTP (por. Tab. 9.), wariant z czterema dawkami – szczepionka monowalentna podana po urodzeniu, a następnie trzy kolejne dawki (w postaci szczepionki monowalentnej lub skojarzonej) podawanych z pozostałymi szczepionkami, dodatkowa dawka nie powoduje żadnych szkód. Przerwa między kolejnymi dawkami powinna wynosić co najmniej 4 tygodnie.

* Gorączka, która może wystąpić po podaniu szczepionek MMRV i szczepionki DTaP-HepB-IPV.

* Przykładowo w przypadku podania 4 dawek szczepionki DTaP-HepB-IPV zostanie podana dodatkowa dawka antygenów WZW B.

ACIP – amerykański Komitet Doradczy do spraw Szczepień Ochronnych (ang. *Advisory Committee on Immunization Practices*); AGDH – *Australian Government Department of Health*; AHS – *Alberta Health Services*; DTaP – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (składnik bezkomórkowy) (ang. *Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis*); DTP – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (składnik pełnokomórkowy) oraz tężcowi (ang. *Diphtheria, Tetanus, Pertussis*); HB – zapalenie wątroby typu B (ang. *hepatitis B*); Hib b – pałeczka hemofilna typ b (łac. *Haemophilus-influenzae*); IPV – inaktywowana szczepionka przeciw poliomyelitis (ang. *Inactivated Polio Vaccine*); MMRV – skojarzona szczepionka przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej (ang. *Measles, Mumps, Rubella, Varicella*); NHS – *National Health Service*; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*); WZW B – wirusowe zapalenie wątroby typu B.

Tab. 9. Zalecane przez WHO rutynowe szczepienia dla dzieci.

Szczepionka		Wiek dla podania pierwszej dawki	Liczba dawek w szczepieniu pierwotnym	Przeawy między kolejnymi dawkami			Dawka uzupełniająca
				1. i 2.	2. i 3.	3. i 4.	
Gruźlica		Jak najszybciej po urodzeniu	1	–	–	–	–
WZW B	Opcja pierwsza	Jak najszybciej po urodzeniu (<24 h)	3	4 tyg. (min) z DTP	4 tyg. (min) z DTP	–	–
	Opcja druga	Jak najszybciej po urodzeniu (<24 h)	4	4 tyg. (min) z DTP	4 tyg. (min) z DTP	4 tyg. (min) z DTP	
<i>Poliomyelitis</i>	bOPV + IPV	6 tyg.	4*	4 tyg. (min) z DTP	4 tyg. (min) z DTP	–	–
	IPV/bOPV sekwencyjnie	8 tyg.	1 - 2 IPV 2 bOPV	4 - 8 tyg.	4 - 8 tyg.	4 - 8 tyg.	–
	IPV	8 tyg.	3	4 - 8 tyg.	4 - 8 tyg.	–	
DTP		6 tyg. (min)	3	4 (min.) - 8 tyg.	4 (min.) - 8 tyg.	–	3 dawki; 12 - 23 miesięcy szczepionka DTP, 4 - 7 lat szczepionka Td/DT, 9 - 15 lat (Td)
<i>Haemophilus influenzae</i> typ b	Opcja pierwsza	6 tyg. (min) 59 mies. (max)	3	4 tyg. (min) z DTP	4 tyg. (min) z DTP		
	Opcja druga		2-3	8 tyg. (min) jeśli 2 dawki, 4 tyg. jeśli 3 dawki	4 tyg. (min) jeśli 3 dawki		Co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki
Pneumokoki	Opcja pierwsza 3p+0	6 tyg. (min)	3	4 tyg. (min)	4 tyg.		

Szczepionka	Wiek dla podania pierwszej dawki	Liczba dawek w szczepieniu pierwotnym	Przezwymy między kolejnymi dawkami			Dawka uzupełniająca
			1. i 2.	2. i 3.	3. i 4.	
Opcja druga 2p+1	6 tyg. (min)	2	8 tyg. (min)		–	9-18 miesięcy
Rotawirusy	6 tyg. (min) z DTP	2 lub 3 w zależności od szczepionki	4 tyg. (min) z DTP	Dla 3 dawkowego schematu - 4 tyg. (min) z DTP	–	–
Odra	9 lub 12 mies. (6 mies. min.)	2	4 tyg. (min)	–	–	–
Różyczka	9 lub 12 mies. raz ze szczepionką przeciw odrze	1	–	–	–	–
HPV	Jak najwcześniej po ukończeniu 9 lat (tylko dziewczynki)	2	6 mies. (min. 5 mies.)	–	–	–

*Dawka IPV podawana z bOPV od 14 tygodnia.

bOPV – dwuwalentna doustna szczepionka przeciwko *poliomyelitis* (ang. *bivalent oral polio vaccines*); DTP – szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (ang. *Diphtheria, Tetanus, Pertussis*); HPV – szczepionka przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus*); IPV – inaktywowana szczepionka przeciw *poliomyelitis* (ang. *inactivated polio vaccine*); max. – maksimum; mies. – miesiąca; min – minimum; Td – szczepionka przeciwko tężcowi, błonicy – (ang. *tetanus-diphtheria*); tyg. – tygodnie; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*); WZW B – szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.

Opracowano na podstawie WHO online

3 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią niemowlęta i dzieci w wieku od 6. tygodnia życia szczepione w ramach szczepień pierwotnych i uzupełniających przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b. Populacja ta jest zgodna z populacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dla szczepionki Hexacima [ChPL Hexacima].

Wstępne szacowanie wielkości populacji wykonano w oparciu o dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [GUS online]. Liczba dzieci przed ukończeniem pierwszego roku wynosi średnio 373 016 rocznie, natomiast liczba dzieci, które ukończyły pierwszy rok życia (przed ukończeniem drugiego roku) wynosi średnio 381 794 rocznie.

Tab. 10. Liczebność dzieci na podstawie danych GUS.

Wiek	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Średnia
0*	360 195	366 672	362 130	375 349	394 247	379 505	373 016
1 [#]	388 703	369 254	374 549	370 902	384 056	403 298	381 794
						Suma	754 810

* Pierwszy rok życia.

[#] Drugi rok życia.

GUS – Główny Urząd Statystyczny.

Opracowano na podstawie GUS online



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4 Interwencja

4.1 Charakterystyka interwencji

Rozważaną interwencją w niniejszym raporcie jest szczepionka skojarzona Hexacima przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi¹¹ (bezkomórkowa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B¹², poliomyelitis¹³ i *Haemophilus influenzae* typ b¹⁴¹⁵, stosowana do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni. Decyzję Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu szczepionki Hexacima wydano w dniu 17.04.2013 r. [EMA 2013].

W Tab. 12. Przedstawiono szczegółowe dane dotyczące szczepionki Hexacima. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) [ChPL Hexacima].

Tab. 12. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

Nazwa handlowa, dawka i postać, opakowanie	Hexacima, 0,5 ml zawiesiny w ampułko-strzykawce* z zatyczką tłoka [†] i nasadką typu tip-cap [†] , bez igły, Hexacima, 0,5 ml zawiesiny w ampułko-strzykawce* z zatyczką tłoka [†] i nasadką typu tip-cap [†] , z 1 osobną igłą, Hexacima, 0,5 ml zawiesiny w ampułko-strzykawce* z zatyczką tłoka [†] i nasadką typu tip-cap [†] , z 2 osobnymi igłami, Opakowanie po 1 lub 10. Hexacima, 0,5 ml zawiesiny w fiolce* z korkiem [†] , Opakowanie po 10. Zawiesina do wstrzykiwań. Szczepionka Hexacima jest białawą, mętną zawiesiną.
Nazwa grupy i kod	Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki, bakteryjne i wirusowe szczepionki skojarzone; kod ATC: J07CA09
Substancja czynna	Jedna dawka [#] (0,5 ml) zawiera: <ul style="list-style-type: none">• toksoid błonicy (nie mniej niż 20 j.m.⁵);• toksoid tężcowy (nie mniej niż 40 j.m.^{5a});• antygeny <i>Bordetella pertussis</i>:<ul style="list-style-type: none">o toksoid krztuścowy (25 mikrogramów),o Hemaglutynina włókienkowa (25 mikrogramów),• Wirus poliomyelitis (inaktywowany)[#]:<ul style="list-style-type: none">o Typ 1 (Mahoney) (40 jednostek antygeny D)^Y,o Typ 2 (MEF-1) (8 jednostek antygeny D)^Y,

¹¹ złożona

¹² rDNA

¹³ inaktywowana

¹⁴ skoniugowana

¹⁵ adsorbowana

	<ul style="list-style-type: none"> o Typ 3 (Saukett) (32 jednostki antygeny D)[†], • Antygen powierzchniowy wirusa WZW B[‡] (10 mikrogramów); • Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (12 mikrogramów); • (fosforan poliribozylorybitolu) skoniugowany z białkiem tężcowym (22-36 mikrogramów). <p>Szczepionka może zawierać śladowe ilości substancji używanych podczas procesu wytwarzania: glutaraldehydu, formaldehydu, neomycyny, streptomycyny i polimiksyny B.</p>
Wnioskowane wskazanie	<p>Szczepionka Hexacima (DTaP-IPV-HB-Hib) jest wskazana do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib).</p> <p>Szczepionka ta powinna być stosowana zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.</p>
Dawkowanie	<p>Szczepienie pierwotne</p> <p>Szczepienie pierwotne: dwie dawki (do podawania w odstępach co najmniej 8 tygodni) lub trzy dawki (do podawania w odstępach co najmniej 4 tygodni) zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.[‡]</p> <p>Szczepienie uzupełniające</p> <p>Po 2-dawkowym szczepieniu pierwotnym szczepionką Hexacima musi być podana dawka uzupełniająca.</p> <p>Po 3-dawkowym szczepieniu pierwotnym szczepionką Hexacima powinna być podana dawka uzupełniająca</p> <p>Dawki uzupełniające powinny być podane co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego oraz zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Co najmniej jedna dawka szczepionki przeciw Hib musi być podana[§].</p>
Droga podania	<p>Szczepienie należy wykonać poprzez wstrzyknięcie domięśniowe. Zalecany miejscem wstrzyknięcia jest najlepiej przednio-boczna powierzchnia uda i mięsień naramienny u dzieci w starszym wieku (możliwe od 15. miesiąca życia).</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Sanofi Pasteur, 14 Espace Henry Vallée, F-69007 Lyon, Francja</p>

* Szkło typu I.

† Halobutyl.

‡ Adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym (0,6 mg ©.3*).

§ Dolna granica przedziału ufności (p= 0,95).

‡ Lub ekwiwalent aktywności określony za pomocą oceny immunogenności.

‡ Namnożony w komórkach Vero.

‡ Lub ekwiwalent tej ilości antygeny określony za pomocą odpowiedniej metody immunochemicznej.

‡ Wytwarzany w komórkach drożdży *Hansenula polymorpha* metodą rekombinacji DNA.

‡ Wszystkie schematy szczepień, w tym rozszerzony program szczepień Światowej Organizacji Zdrowia: *Expanded Programme on Immunisation* w 6., 10., 14. Tygodniu życia, można stosować niezależnie od tego czy po urodzeniu podano dawkę szczepionki przeciw WZW B, czy też nie. W przypadku podania dawki szczepionki przeciw WZW B po urodzeniu, szczepionkę Hexacima

można podać jako uzupełniające dawki szczepionki przeciw WZW B po ukończeniu 6. Tygodnia życia. Jeśli konieczna jest druga dawka szczepionki przeciw WZW B przed ukończeniem 6. Tygodnia życia, należy podać monowalentną szczepionkę przeciw WZW B. W przypadku podania dawki szczepionki przeciw WZW B po urodzeniu, jako kolejne dawki szczepienia pierwotnego u niemowląt można zastosować sekwencyjny schemat dla szczepionek sześciowalentnych / pięciowalentnych / sześciowalentnych zgodnie z oficjalnymi zaleceniami stosując szczepionkę Hexacima i pięciowalentną szczepionkę DTaP-IPV/Hib.

⁵ Przy braku szczepienia przeciw WZW B po urodzeniu, konieczne jest podanie dawki uzupełniającej szczepionki przeciw WZW B. Można rozważyć szczepionkę Hexacima jako dawkę uzupełniającą. Po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego szczepionką Hexacima według WHO (EPI) i przy braku szczepienia przeciw WZW B po urodzeniu, musi być podana dawka uzupełniająca szczepionki przeciw WZW B. Co najmniej jedna dawka szczepionki przeciw poliomyelitis powinna być podana. Można rozważyć szczepionkę Hexacima jako dawkę uzupełniającą. W przypadku gdy szczepionka przeciw WZW B została podana po urodzeniu, po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego można podać jako dawkę uzupełniającą szczepionkę Hexacima lub pięciowalentną szczepionkę DTaP-IPV/Hib. Można stosować szczepionkę Hexacima jako dawkę uzupełniającą u osób, które uprzednio zostały zaszczepione inną sześciowalentną szczepionką lub pięciowalentną szczepionką DTaP-IPV/Hib wraz z monowalentną szczepionką przeciw WZW B.

ATC – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. *Anatomical Therapeutic Chemical code*); ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; DTaP-IPV-HB-Hib – błonica, tężec, krztusiec acelularny, polio, wirusowe zapalenie wątroby typ B, *Haemophilus influenzae* typ b (ang. *Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis; Polio; Hepatitis B; Haemophilus influenzae type b*); EAN – Europejski Kod Towarowy (ang. *European Article Number*); j.m. – jednostka międzynarodowa; ml – mililitr; WZW B – wirusowe zapalenie wątroby typ B.

Opracowano na podstawie ChPL Hexacima

4.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 13. Przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Europejska Agencja Leków: 17.04.2013r.
Zarejestrowane wskazanie do stosowania	Szczepionka Hexacima jest wskazana do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b.
Status leku sierocego	Nie dotyczy.
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:</p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> <p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania:</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD),</p>

4.3 Przeciwwskazania

Poniżej przedstawiono wszystkie przeciwwskazania stosowania szczepionki Hexacima [ChPL Hexacima]:

- Reakcja anafilaktyczna po poprzednim podaniu szczepionki Hexacima.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą¹⁶, lub na śladowe pozostałości z procesu wytwarzania (glutaraldehyd, formaldehyd, neomycyna, streptomycyna i polimyksyna B), lub na jakąkolwiek szczepionkę przeciw krztuścowi, bądź na uprzednio podaną szczepionkę Hexacima lub szczepionkę zawierającą te same substancje czynne lub pomocnicze.
- Szczepienie szczepionką Hexacima jest przeciwwskazane u osób, u których wystąpiła encefalopatia o nieznannej etiologii w ciągu 7 dni po wcześniejszym szczepieniu szczepionką zawierającą antygeny krztuśca (pełnokomórkową lub acelularną). W takich przypadkach należy przerwać szczepienie przeciw krztuścowi i kontynuować schemat szczepienia szczepionkami przeciw błonicy i tężcowi, WZW B, poliomyelitis oraz Hib.
- Szczepionka przeciw krztuścowi nie powinna być podana osobom z niekontrolowanymi zaburzeniami neurologicznymi lub niekontrolowaną padaczką do czasu ustalenia sposobu leczenia, ustabilizowania się stanu z drzewia oraz gdy korzyści przeważają nad ryzykiem [ChPL Hexacima].

4.4 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania [ChPL Hexacima].

4.5 Działania niepożądane

4.5.1 Podsumowanie profilu bezpieczeństwa.

W badaniach klinicznych z udziałem osób, które otrzymały szczepionkę Hexacima najczęściej zgłaszane reakcje obejmowały: ból w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, płacz i rumień w miejscu wstrzyknięcia [ChPL Hexacima].

Po podaniu pierwszej dawki obserwowano nieco większą spodziewaną reaktogenność niż po kolejnych dawkach szczepionki [ChPL Hexacima].

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Hexacima u dzieci w wieku powyżej 24 miesięcy nie było oceniane w badaniach klinicznych [ChPL Hexacima].

¹⁶ Sodu wodorofosforan, potasu diwodorofosforan, trometamol, sacharoza, aminokwasy niezbędne w tym L-fenylalanina, sodu wodorotlenek, kwas octowy lub kwas solny (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań, adsorbent (wodorotlenek glinu, uwodniony (0,6 mg Al³⁺)).

4.5.2 Zestawienie działań niepożądanych

Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję [ChPL Hexacima]:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- rzadko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\,000$);
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 14. Działania niepożądane z badań klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Klasyfikacja układów i narządów	Klasyfikacja układów i narządów
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcja nadwrażliwości
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Jadłowstręt (utrata apetytu)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Płacz, senność
	Często	Nietypowy płacz (długotrwały płacz)
	Rzadko	Drgawki z lub bez gorączki*
	Bardzo rzadko	Reakcje hipotoniczne lub epizody hipotensyjno-hiporeaktywne.
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty
	Często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, opuchnięcie w miejscu wstrzyknięcia. Drażliwość. Gorączka ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$).
	Często	Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Guzek w miejscu wstrzyknięcia Wysoka gorączka ($\geq 39,6^{\circ}\text{C}$)
	Rzadko	Rozległy obrzęk kończyny.

*Działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych.

Opracowano na podstawie ChPL Hexacima

4.5.3 Opis wybranych działań niepożądanych

Rozległy obrzęk kończyny: duże reakcje w miejscu wstrzyknięcia (>50 mm), w tym rozległy obrzęk kończyny od miejsca podania poza jeden lub obydwie stawy były zgłaszane u dzieci. Te reakcje zaczynają się w ciągu 24 do 72 godzin po szczepieniu, mogą być związane z objawami takimi jak rumień, ucieplenie, tkliwość lub ból w miejscu podania i ustępują samoistnie w ciągu 3 do 5 dni. Ryzyko wystąpienia wydaje się być zależne od liczby poprzednich dawek szczepionki zawierającej bezkomórkowe składniki krztuścowe, z większym ryzykiem po czwartej lub piątej dawce [ChPL Hexacima].

4.5.4 Możliwe działania niepożądane

Działania niepożądane, które nie zostały zgłoszone bezpośrednio po szczepionce Hexacima, ale po podaniu innych szczepionek zawierających jeden lub więcej składników szczepionki Hexacima [ChPL Hexacima]:

- Zaburzenia układu nerwowego:
 - zapalenie nerwu barkowego i zespół Guillain-Barré były zgłaszane po podaniu szczepionki zawierającej toksoid tężcowy.
 - neuropatia obwodowa (zapalenie wielonerwowo-wielokorzeniowe, porażenie nerwu twarzowego), zapalenie nerwu wzrokowego, demielinizacja ośrodkowego układu nerwowego (stwardnienie rozsiane) były zgłoszone po szczepieniu szczepionką zawierającą antygen wirusa WZW B.
 - encefalopatia/zapalenie mózgu.
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:
 - bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (urodzonych ≤ 28 . tygodnia ciąży).
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
 - reakcje obrzękowe jednej lub obu kończyn dolnych mogą wystąpić po podaniu szczepionek zawierających *Haemophilus influenzae* typ b. Ta reakcja występuje głównie po szczepieniu pierwotnym w ciągu pierwszych kilku godzin po szczepieniu. Objawy towarzyszące tej reakcji mogą obejmować: sinicę, zaczerwienienie, przejściową plamicę i silny płacz. Wszystkie działania niepożądane powinny ustąpić samoistnie i bez następstw w ciągu 24 godzin.

4.5.5 Inne grupy dzieci i młodzieży

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności szczepionki Hexacima u niemowląt w wieku poniżej 6 tygodni. Nie ma dostępnych danych dotyczących starszych dzieci [ChPL Hexacima].

4.5.6 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczepionka Hexacima nie chroni przed chorobami wywołanymi przez inne patogeny niż *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, wirus WZW B, wirus

poliomyelitis lub *Haemophilus influenzae* typ b. Jednakże można się spodziewać, że szczepienie może chronić przed wirusowym zapaleniem wątroby typu D (wywołanym przez czynnik delta), które nie występuje bez współistniejącej infekcji WZW B [ChPL Hexacima].

Szczepionka Hexacima nie chroni przed wirusowym zapaleniem wątroby typu A, C, E ani innymi rodzajami zapalenia wątroby [ChPL Hexacima].

Ze względu na długi okres inkubacji WZW B, w chwili podawania szczepionki istnieje możliwość wystąpienia nierozpoznanego zakażenia WZW B. W takim przypadku szczepionka może nie zapobiec zakażeniu WZW B [ChPL Hexacima].

Szczepionka Hexacima nie chroni przed chorobami zakaźnymi wywołanymi przez serotypy inne niż *Haemophilus influenzae* typ b ani przed zapaleniami opon mózgowo-rdzeniowych wywołanymi przez inne drobnoustroje [ChPL Hexacima].

Przed rozpoczęciem szczepienia

Szczepienie powinno być przełożone u osób z umiarkowaną do ciężką ostrą chorobą gorączkową lub infekcją. Obecność łagodnej infekcji i (lub) niewysokiej gorączki nie powinno być powodem odroczenia szczepienia [ChPL Hexacima].

Przed podaniem szczepionki należy przeprowadzić wywiad lekarski ze szczególnym uwzględnieniem dotychczasowych szczepień i ewentualnych działań niepożądanych. Należy starannie rozważyć zastosowanie szczepionki Hexacima u osób, u których w przeszłości w ciągu 48 godzin po podaniu szczepionki zawierającej podobne składniki wystąpiła poważna lub ciężka reakcja [ChPL Hexacima].

Przed wstrzyknięciem jakiegokolwiek produktu biologicznego osoba odpowiedzialna za jego podanie musi podjąć wszelkie znane środki ostrożności zapobiegające wystąpieniu reakcji alergicznej lub innej reakcji [ChPL Hexacima].

Jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, zawsze powinno być łatwo dostępne odpowiednie leczenie i powinien być zapewniony nadzór na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki [ChPL Hexacima].

Jeśli jakikolwiek z niżej wymienionych objawów wystąpił w czasowym związku z otrzymaniem szczepionki zawierającej antygeny krztusca, decyzja o podaniu kolejnych dawek szczepionki zawierającej antygeny krztusca powinna być podjęta ostrożnie [ChPL Hexacima]:

- Gorączka $\geq 40^{\circ}\text{C}$ w ciągu 48 godzin niespowodowana inną zidentyfikowaną przyczyną.
- Zapaść lub stan podobny do wstrząsu (epizod hipotensyjno-hiporeaktywny) w ciągu 48 godzin po szczepieniu.
- Długotrwały, nieutulony płacz trwający 3 godziny lub dłużej, który wystąpił w ciągu 48 godzin po szczepieniu;
- Drgawki z lub bez gorączki, występujące w ciągu 3 dni po szczepieniu.

Mogą być pewne okoliczności, takie jak wysoka zapadalność na krztusiec, kiedy potencjalne korzyści przeważają możliwe ryzyko [ChPL Hexacima].

Występowanie w przeszłości drgawek z gorączką, drgawek w rodzinie lub zespołu nagłej śmierci niemowlęcia (SIDS) nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania szczepionki Hexacima. Dzieci zaszczepione, u których w wywiadzie stwierdzono drgawki gorączkowe, powinny być uważnie monitorowane, ponieważ takie działania niepożądane mogą wystąpić w ciągu 2 do 3 dni po szczepieniu [ChPL Hexacima].

Jeśli po poprzednim podaniu szczepionki zawierającej toksoid tężcowy wystąpiły zespół Guillain-Barré lub zapalenie nerwu barkowego, decyzja o podaniu jakiegokolwiek szczepionki zawierającej toksoid tężcowy powinna być oparta na uważnym rozważeniu potencjalnych korzyści i możliwego ryzyka, np. czy szczepienie pierwotne zostało ukończony. Szczepienie jest zwykle uzasadnione u osób, u których szczepienie pierwotne jest niepełne (tj. podano mniej niż trzy dawki) [ChPL Hexacima].

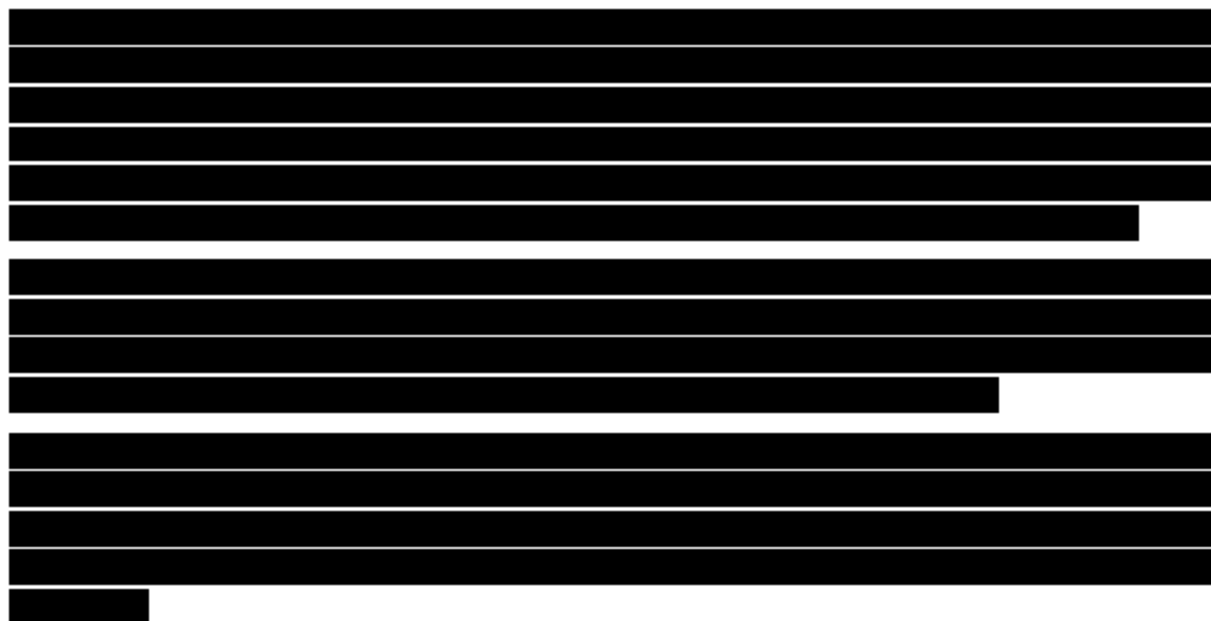
Leczenie immunosupresyjne lub niedobory odporności mogą zmniejszać immunogenność szczepionki. Zaleca się przełożenie szczepienia do zakończenia takiego leczenia lub choroby. Jednakże szczepienie osób z przewlekłym niedoborem odporności takim jak zakażenie wirusem HIV jest zalecane nawet jeśli odpowiedź immunologiczna może być ograniczona [ChPL Hexacima].

4.6 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Szczepionka Hexacima nie jest obecnie refundowana w Polsce.

4.7 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Od 1 lipca 2018 r. na liście leków refundowanych w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” znajduje się szczepionka Vaxigrip Tetra w grupie limitowej „247.0 Szczepionki przeciw grypie” z poziomem odpłatności 50%.



[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
[REDAKTOR]

Zgodnie z raportem NIK w okresie objętym kontrolą około 60% dzieci było szczepionych z użyciem szczepionek wysokoskojarzonych zakupionych przez rodziców [NIK 2016]. Oznacza to, że obecnie większość rodziców decyduje się na poniesienie kosztów związanych z zakupem szczepionki skojarzonej i wybierają je zamiast bezpłatnych szczepionek zawartych w PSO. Dzięki wprowadzeniu refundacji aptecznej koszty szczepionki zostaną podzielone pomiędzy płatnikiem publicznym a pacjentami. Dzięki refundacji aptecznej, rodzic nie będzie ponosił całości kosztów jak dotychczas, natomiast płatnik publiczny będzie ponosił tylko część kosztów jednej szczepionki zastępującej trzy szczepionki przeciw sześciu chorobom. Pozwoli to na zwiększenie dostępności szczepionek skojarzonych wśród mniej zamożnych rodzin i wyrównanie szans na równy dostęp do nowoczesnych, wygodniejszych, bezpieczniejszych i mniej bolesnych w realizacji szczepionek.

Warto również zwrócić uwagę, że dzięki wprowadzeniu refundacji szczepionki 6w1 zmniejszyłaby się również ilość wizyt szczepiennych, liczba zużytych zasobów (tj. igieł, strzykawek), a także koszty ich przechowywania. Dodatkowo w przeciwieństwie do szczepionki zawartej w PSO, szczepionka Hexacima zawiera bezkomórkową formę krztuśca, dzięki czemu pacjent doświadcza mniej niepożądanych odczynów poszczepiennych, dzięki czemu zmniejszona zostaje również liczba wizyt z nimi związanych.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych MZ, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - a. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie med. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - b. zakwalifikowanego na podstawie med. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - c. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na

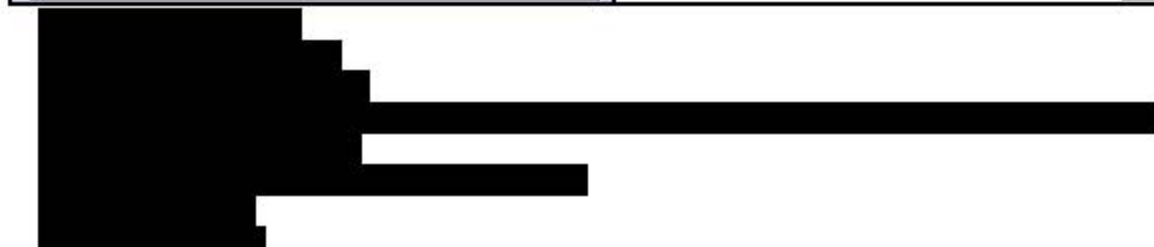
podstawie med. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

- 3) 50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.



[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



4.8 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Szczepionka Hexacima nie była do tej pory przedmiotem obrad Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

4.9 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla szczepionki Hexacima. W dniu 04.05.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>

Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>

Walia - <http://www.awmsg.org/>

Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>

Francja - <http://www.has-sante.fr/>

Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>

Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>

Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>

Kanada - <http://www.cadth.ca>

Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>

Tab. 16. Rekomendacje refundacyjne dla szczepionek skojarzonych.

Organizacja, rok	Szczepionka	Rekomendacja
HAS 2015	Hexyon	Nie wykazano korzyści klinicznych w porównaniu z produktem Infanrix Hexa do szczepienie pierwotnego i uzupełniającego.
Nowa Zelandia 2015	Hexaxim (Hexacima)	Pozytywna. Rekomendowane jest dodanie szczepionki Hexaxim do Narodowego Programu Szczepień.

5 Komparatory

5.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Szczepionka skojarzona Hexacima jest wskazana do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci w wieku od 6. tygodnia życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW B, poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b [ChPL Hexacima].

Zgodnie z rozporządzeniem MZ porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

Zgodnie z „Wytycznymi oceny technologii medycznych” komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być aktualna praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [AOTMiT 2016].

Obecnie w Polsce finansowaniem objęte są szczepienia obowiązkowe zawarte w PSO ogłaszającym corocznie przez GIS (przedstawionym w rozdziale 2.7.1), które są realizowane za pomocą szczepionek zakupionych przez MZ. Zgodnie z informacjami zawartymi w tym dokumencie obecnie do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni refundacją objęte są między innymi:

- skojarzona szczepionka przeciw błonicy, tężcowi oraz krztuścowi¹⁷ (DTP),
- inaktywowana szczepionka przeciw poliomyelitis (IPV),
- szczepionka przeciw inwazyjnym zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b (Hib)
- szczepionka przeciw WZW B.

W PSO zawarty jest również schemat szczepień z użyciem szczepionki 5w1, która jest oferowana bezpłatnie dzieciom ze specjalnych grup ryzyka (w przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepionką pełnokomórkową oraz u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2 500 g).

Ze względu na fakt, że aktualnie stosowaną i refundowaną praktyką medyczną w Polsce jest realizacja szczepień ochronnych szczepionkami zawartymi w PSO, jako podstawowy komparator wybrano szczepionki przeciw DTP, IPV, Hib i HB podawane w osobnych iniekcjach. Szczepionka 5w1 finansowana jest tylko w populacji dzieci z grup ryzyka, więc tą szczepionkę należy traktować jako dodatkowy komparator.

¹⁷ Szczepionka pełnokomórkowa.

5.2 Charakterystyka komparatorów

5.2.1 Charakterystyka szczepionki przeciw DTP

Dane odnoszące się do szczepionki przeciw DTP opracowano na przykładzie Charakterystyki Produktu Leczniczego DTP [ChPL DTP].

Tab. 17. Charakterystyka szczepionki przeciw DTP.

Nazwa handlowa i postać	DTP - Szczepionka błonniczo-tężcowo-krztuścowa adsorbowana, zawieszina do wstrzykiwań. Szczepionka jest mleczną zawiesziną o kremowym odcieniu.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi pełnokomórkowa, inaktywowana; kod ATC: J07AJ51
Skład	Jedna dawka (0,5 ml) zawiera: Toksoid błonniczy* (nie mniej niż 30 j.m.), Toksoid tężcowy* (nie mniej niż 40 j.m. w badaniu na świn- kach morskich, nie mniej niż 60 j.m. w badaniu na myszach), Zawieszina inaktywowanego szczepu <i>Bordetella pertussis</i> (nie mniej niż 4 j.m.)
Dawkowanie	Podstawowy schemat szczepienia obejmuje 3 dawki poda- wane w pierwszych sześciu miesiącach życia dziecka, w od- stępach 6 - 8 tygodniowych oraz czwartą dawkę w 2. roku ży- cia zgodnie z obowiązującym Programem Szczepień Ochron- nych, z możliwością uzupełnienia szczepienia do ukończenia 3. roku życia.
Droga podania	Niemowlętom, do ukończenia 12. miesiąca życia, dawkę 0,5 ml należy podać domięśniowo w przednioboczną część uda. Zaleca się zmianę miejsca wstrzyknięcia przy kolejnej dawce (druga kończyna dolna). U dzieci powyżej 12. miesiąca życia szczepionkę w dawce 0,5 ml można opcjonalnie podać w mięsień naramienny o ile pozwala na to masa mięśniowa dziecka. U pacjentów z zaburzeniem krzepliwości krwi należy rozwa- żyć podskórne podanie szczepionki.
Wskazania do stosowania	Szczepionka DTP jest wskazana do czynnego uodpornienia przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi dzieci po ukończeniu 6. tygodnia życia do ukończenia 2. roku życia, zgodnie z obowią- zującym Programem Szczepień Ochronnych.
Podmiot odpowiedzialny posia- dający pozwolenie na dopusz- czenie do obrotu.	Instytut Biotechnologii Surowic i Szczepionek BIOMED Spółka Akcyjna.

*adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym (nie więcej niż 0,7 mg Al³⁺).

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Źródło: ChPL DTP

5.2.1.1 Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań do stosowania szczepionki DTP należą:

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,

- ostre stany chorobowe przebiegające z gorączką,
- choroby przewlekłe w okresie zaostrzenia, w tych przypadkach szczepienie należy wykonać po ustąpieniu zaostrzenia choroby,
- choroby neurologiczne o postępującym przebiegu,
- objawy mózgowie manifestujące się zaburzeniem świadomości i ogniskowymi objawami neurologicznymi, występujące w ciągu 72 godzin po poprzednim szczepieniu,
- stwierdzona encefalopatia o nieznannej etiologii, która wystąpiła w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki zawierającej antygeny krztuśca,
- drgawki przebiegające z gorączką lub bez, występujące w ciągu 3 dni po poprzedniej dawce szczepionki,
- nieutulony ciągły płacz lub krzyk o wysokich tonach (krzyk mózgowy) trwający ≥ 3 godzin, który wystąpił w ciągu 48 godzin po poprzedniej dawce szczepionki,
- utrata świadomości lub epizod hipotoniczno - hiporeaktywny (w ciągu 48 godzin po poprzednim szczepieniu), który charakteryzuje się bezwładnością lub obniżeniem napięcia mięśniowego, zmniejszoną i osłabioną reakcją na bodźce zewnętrzne, zmianą zabarwienia skóry (bładość lub sinica),
- gorączka $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$, niewywołana innymi czynnikami, pojawiająca się w ciągu 48 godzin po poprzednim szczepieniu [ChPL DTP].

Jeżeli istnieją jakiegokolwiek przeciwwskazania do szczepienia DTP - Szczepionką błoniczo-tężczowo-krztuścową adsorbowaną, to należy ocenić ryzyko podania szczepionki w stosunku do ryzyka wystąpienia zakażenia [ChPL DTP].

5.2.1.2 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczepienie powinno być poprzedzone przeprowadzeniem dokładnego wywiadu lekarskiego (ze szczególnym uwzględnieniem poprzednich szczepień i działań niepożądanych, które mogły być nimi spowodowane) oraz badaniem lekarskim [ChPL DTP].

Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, należy zapewnić pacjentom możliwość odpowiedniego natychmiastowego leczenia w przypadku wystąpienia po szczepieniu wstrząsu anafilaktycznego [ChPL DTP].

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu lub z niedoborami odporności odpowiedź na szczepionkę może być obniżona. W takich przypadkach zaleca się przesunięcie szczepień do zakończenia terapii i oznaczenie poziomu przeciwciał przeciwbłoniczych, przeciwtężczowych i przeciwnkrztuścowych po szczepieniu [ChPL DTP].

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28 . tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać [ChPL DTP].

Nie ma danych dotyczących immunogenności i reaktywności w przypadku stosowania szczepionki podskórnie u pacjentów z zaburzeniem krzepliwości [ChPL DTP].

Ze względu na zwiększoną częstość występowania reakcji gorączkowych, w przypadku jednoczesnego podawania DTP - Szczepionki błoniczo-tężcowo-krztuścowej adsorbowanej ze skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom, zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwgorączkowych [ChPL DTP].

Szczepionka zawiera tiomersal jako środek konserwujący, dlatego u szczepionego dziecka mogą wystąpić reakcje alergiczne. Należy upewnić się, czy u dziecka występowały lub występują znane reakcje alergiczne oraz czy wystąpiły jakiegokolwiek zaburzenia stanu zdrowia po wcześniejszym podaniu szczepionki [ChPL DTP].

Nie należy podawać donaczyniowo. Należy upewnić się, że igła nie jest wprowadzona do naczynia krwionośnego. Po szczepieniu dziecko powinno pozostać 30 minut pod obserwacją lekarza [ChPL DTP].

5.2.1.3 Przedawkowanie

Jest mało prawdopodobne ponieważ opakowanie jest jednodawkowe [ChPL DTP].

5.2.1.4 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych definiowana jest w następujący sposób:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10000$),
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) [ChPL DTP].

Szczepionka zawiera tiomersal (jako środek konserwujący), który może wywołać reakcję alergiczną [ChPL DTP].

Działania niepożądane pochodzące z monitorowania spontanicznego po wprowadzeniu szczepionki do obrotu (częstość nieznana):

- zaburzenia krwi i układu chłonnego:
 - powiększenie i (lub) bolesność węzłów chłonnych,
- zaburzenia układu immunologicznego:
 - reakcja alergiczna,
 - reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania:
 - zmniejszenie lub utrata apetytu,

- o zmniejszenie lub utrata pragnienia,
 - zaburzenia psychiczne:
 - o niepokój,
 - o apatia,
 - zaburzenia układu nerwowego:
 - o drgawki przebiegające z gorączką lub bez, sztywnością karku, wzrostem, a następnie obniżeniem napięcia mięśniowego,
 - o zaburzenia napięcia mięśniowego, w tym prężenia,
 - o epizod hipotoniczno - hiporeaktywny,
 - o zaburzenia lub utrata świadomości,
 - o hipotonia,
 - o senność,
 - o encefalopatia (dane literaturowe nie dowodzą jednoznacznie związku tego objawu ze szczepieniem szczepionkami zawierającymi pełnokomórkowy składnik krztuścowy),
 - o niedowład wiotki kończyny,
 - o zapalenie splotu ramiennego,
 - o przeczulica,
 - o drżenia,
 - o krzyk (płacz) mózgowy.
 - zaburzenia serca:
 - o zaburzenia krążeniowo-oddechowe,
 - o sinica,
 - zaburzenia naczyniowe:
 - o zmiana zabarwienia kończyn (zaczerwienienie, zasinienie),
 - o błądź,
 - zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:
 - o bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (urodzonych ≤ 28 . tygodnia ciąży),
 - o zaburzenia oddychania,
 - o nieżyt górnych dróg oddechowych,
 - o kaszel,
 - o zapalenie oskrzeli,
 - zaburzenia żołądka i jelit:
-

- o wymioty,
 - o biegunka,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
 - o pokrzywka,
 - o wysypka plamista,
 - o wysypka grudkowa,
 - o wysypka plamisto-grudkowa,
 - o obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego),
 - o marmurkowatość skóry,
 - o wybroczyny,
- zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej:
 - o dreszcze,
 - o ograniczenie ruchomości i (lub) bolesność kończyny,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
 - o zwiększona drażliwość,
 - o gorączka do 39 - 40°C lub wyższa,
 - o odczyny miejscowe:
 - zaczerwienienie,
 - ból,
 - obrzęk,

Objawy te zwykle ustępują w ciągu 24 - 48 godzin.

- płacz,
- ciągły płacz trwający ≥ 3 godziny (nieutulony płacz),
- obrzęk,
- obecność adiuwantu (wodorotlenek glinu) w szczepionce prowadzić może do powstania podskórných guzków - ziarniniaków (bardzo rzadko, z częstością 1/100 000) przekształcających się niekiedy w aseptyczne ropnie. Ziarniniaki, które nie znikają w okresie 6. tygodni mogą być wynikiem rozwoju nadwrażliwości na glin [ChPL DTP].

Obrzęk lub zmiana zabarwienia kończyn dolnych (zaczerwienienie, zasinienie) czasem z towarzyszącą marmurkowatością skóry lub wybroczynami, obserwowane w przypadku jednoczesnego podawania DTP - Szczepionki błoniczo-tężcowo-krztuścowej adsorbowanej i szczepionki przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b i ustępujące samoistnie bez pozostawienia trwałych następstw [ChPL DTP].

5.2.1.5 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [ChPL DTP].

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu [ChPL DTP].

5.2.2 Charakterystyka szczepionki przeciw *Haemophilus influenzae* typ b

Dane odnoszące się do szczepionki przeciw Hib opracowano na przykładzie Charakterystyki Produktu Leczniczego Act-HIB [ChPL Hib].

Tab. 18. Charakterystyka szczepionki przeciw *Haemophilus influenzae* typ b.

Nazwa handlowa i postać	Act-HIB, 10 mikrogramów/0,5 ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. <i>Vaccinum haemophili stirpi b coniugatum</i> . Szczepionka przeciw <i>Haemophilus</i> typ b, skoniugowana. Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Po rekonstytucji odpowiednim rozpuszczalnikiem, szczepionka jest przezroczysta i bezbarwna.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b, kod ATC: J07AG
Skład	Jedna dawka (0,5 ml) po rekonstytucji, zawiera: polisacharyd otoczkowy <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (10 mikrogramów) skoniugowany z toksoidem tężcowym (18-30 mikrogramów).
Dawkowanie	Do 6. miesiąca życia: 3 kolejne dawki po 0,5 ml podawane w odstępie 1 lub 2 miesięcy oraz dawka uzupełniająca (czwarta dawka) rok po trzeciej dawce. Między 6. a 12. miesiącem życia: 2 dawki po 0,5 ml podawane w odstępie 1 miesiąca oraz dawka uzupełniająca (0,5 ml) w 18. miesiącu życia. Od 1. do 5. roku życia: 1 dawka po 0,5 ml. W przypadku kontaktu z pacjentem z inwazyjną chorobą wywołaną przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b, należy zastosować szczepienie zgodnie ze schematem dla wieku osoby, która miała kontakt. Osoba chorująca (<i>index case</i>) powinna także być zaszczepiona.
Droga podania	Podawać domięśniowo lub głęboko podskórnie. Zaleca się podanie w środkową część przednio-bocznej powierzchni mięśnia

	czworogłowego uda u niemowląt i małych dzieci i w okolicę mięśnia naramiennego u starszych dzieci. Nie podawać donaczyniowo.
Wskazania do stosowania	Szczepionka jest wskazana w zapobieganiu inwazyjnym chorobom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nagłośni i inne) u dzieci od 2. miesiąca życia. Szczepionka nie zapewnia ochrony przed infekcjami wywołanymi przez inne typy <i>Haemophilus influenzae</i> ani przed zapaleniami opon mózgowo-rdzeniowych wywołanymi przez inne drobnoustroje. W żadnym przypadku szczepionka Act-HIB nie może zastąpić rutynowego szczepienia przeciw tężcowi.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sanofi Pasteur S.A.

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Źródło: ChPL Hib

5.2.2.1 Przeciwwskazania

Znana nadwrażliwość na jeden ze składników szczepionki, w szczególności na toksoid tężcowy lub wystąpienie po podaniu poprzedniej dawki skoniugowanej szczepionki przeciw *Haemophilus influenzae* typ b [ChPL Hib].

5.2.2.2 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy podawać donaczyniowo. Należy upewnić się, czy igła nie tkwi w naczyniu krwionośnym. W przypadku gorączki lub ostrej choroby szczepienie należy przetożyć [ChPL Hib].

Tak jak w przypadku jakiegokolwiek szczepionki podawanej we wstrzyknięciach, która potencjalnie może spowodować natychmiastową reakcję anafilaktyczną, musi być dostępna odpowiednia pomoc medyczna [ChPL Hib].

Dzieci z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności mogą być szczepione, należy jednak pamiętać, że odpowiedź immunologiczna może być mniejsza lub większa w zależności od stanu układu immunologicznego [ChPL Hib].

U dzieci poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu (kortykosteroidy, chemioterapia i inne) zaleca się przetożenie szczepienia do czasu zakończenia leczenia [ChPL Hib].

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym \leq 28. tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać [ChPL Hib].

5.2.2.3 Przedawkowanie

Nie ma zastosowania [ChPL Hib].

5.2.2.4 Działania niepożądane

Zgodnie z programami szczepień dla dzieci i zaleceniami WHO oraz ACIP (Komitet Doradczy ds. Szczepień), szczepionka Act-HIB jest rzadko podawana osobno, ale często jest podawana w tym samym czasie lub w połączeniu z innymi szczepionkami zawierającymi antygeny błonicy, tężca i krztuśca (pełnokomórkowe lub bezkomórkowe). Dlatego też profil bezpieczeństwa szczepionki Act-HIB będzie odzwierciedlał takie jednoczesne stosowanie [ChPL Hib].

Działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu są wymienionej poniżej z zastosowaniem terminologii MedDRA (według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania). Klasyfikacja dotycząca częstości jest następująca:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $<1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) łącznie z pojedynczymi przypadkami [ChPL Hib].

Działania niepożądane obserwowane w czasie badań klinicznych

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki było oceniane w trakcie różnych kontrolowanych badań klinicznych w tym monitoringu aktywnego, podczas których ponad 7000 zdrowych dzieci w wieku poniżej 2 lat otrzymało szczepionkę Act-HIB, prawie zawsze w połączeniu ze szczepionką przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi, pełnokomórkową lub bezkomórkową (DTP) [ChPL Hib].

W kontrolowanych badaniach, kiedy Act-HIB był podawany w połączeniu ze szczepionkami DTP, częstość oraz rodzaj obserwowanych późniejszych układowych reakcji nie różniły się od tych obserwowanych po podaniu tylko szczepionki DTP [ChPL Hib].

Działania niepożądane prawdopodobnie związane z podaniem szczepionki i obserwowane z częstością mniejszą niż 1/100, na ogół występowały w ciągu 6 do 24 godzin po szczepieniu i były w większości przejściowe i łagodne lub umiarkowanie nasilone [ChPL Hib].

Nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ani nasilenia miejscowych i układowych działań niepożądanych po podaniu kolejnych dawek szczepienia podstawowego [ChPL Hib].

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

- bardzo często i często: reakcje w miejscu podania takie jak: ból, zaczerwienienie, obrzęk i (lub) stan zapalny, stwardnienie,
- niezbyt często: gorączka ($> 39^{\circ}\text{C}$) [ChPL Hib].

Zaburzenia psychiczne:

- bardzo często: drażliwość,
- często i niezbyt często: płacz (nieutulony lub nietypowy) [ChPL Hib].

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu

W czasie obserwacji prowadzonych po wprowadzeniu do obrotu, w wyniku szerokiego zastosowania szczepionki (kilka milionów dawek na całym świecie), zgłoszono inne reakcje czasowo związane z podaniem szczepionki [ChPL Hib].

Żadne z następujących działań niepożądanych nie zostało zgłoszone z częstością większą niż $< 1/10\ 000$ (bardzo rzadko). Częstości oparte są na współczynniku zgłoszeń spontanicznych i obliczone na podstawie liczby zgłoszeń oraz liczby dawek rozprowadzonych w tym samym czasie [ChPL Hib].

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

- bardzo rzadko: obrzęk kończyn dolnych z towarzyszącą sinicą lub przejściowym zaczerwienieniem, pojawiający się w pierwszych kilku godzinach po podaniu szczepionki i ustępujący szybko i samoistnie bez pozostawienia następstw. Reakjom tym nie towarzyszyły objawy ze strony układu krążeniowo-oddechowego. Były stwierdzane głównie w przypadkach jednoczesnego podania szczepionki Act-HIB z innymi szczepionkami (takimi jak szczepionki zawierające antygeny błonicy, tężca i krztuśca) [ChPL Hib].

Zaburzenia układu immunologicznego:

- bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości [ChPL Hib].

Zaburzenia układu nerwowego:

- bardzo rzadko: drgawki z gorączką lub bez gorączki [ChPL Hib].

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

- bardzo rzadko: pokrzywka, wysypka, swędzenie [ChPL Hib].

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

- bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (urodzonych ≤ 28 . tygodnia ciąży) [ChPL Hib].

5.2.2.5 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [ChPL Hib].

5.2.3 Charakterystyka szczepionki przeciw poliomyelitis

Dane odnoszące się do szczepionki przeciw poliomyelitis opracowano na przykładzie Charakterystyki Produktu Leczniczego IMOVAX POLIO [ChPL IPV].

Tab. 19. Charakterystyka szczepionki przeciw poliomyelitis.

Nazwa handlowa i postać	IMOVAX POLIO, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. <i>Vaccinum poliomyelitidis inactivatum</i> . Szczepionka przeciw poliomyelitis, inaktywowana. Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. IMOVAX POLIO jest przejrzystą i bezbarwną zawiesiną.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciw poliomyelitis, trójskładnikowa, inaktywowana, cały wirus, kod ATC: J07BF03
Skład	Jedna dawka (0,5 ml) zawiera: <ul style="list-style-type: none"> • Wirus poliomyelitis (inaktywowany): <ul style="list-style-type: none"> ○ Typ 1 (szczep Mahoney)* - 40 jednostek antygenu D[#], ○ Typ 2 (szczep MEF-1)* - 8 jednostek antygeny D[#], ○ Typ 3 (szczep Saukett)* - 32 jednostki antygeny D[#]. <p>Szczepionka jest zgodna z wymaganiami Farmakopei Europejskiej i rekomendacjami WHO.</p> <p>IMOVAX POLIO może zawierać śladowe ilości neomycyny, streptomycyny i polimiksyny B.</p>
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci <p>Schemat dawkowania powinien być zgodny z obowiązującymi krajowymi zaleceniami.</p> <p>Zalecenia WHO: Po ukończeniu 6. tygodnia życia lub po ukończeniu 2. miesiąca życia: 3 kolejne dawki po 0,5 ml szczepionki IMOVAX POLIO powinny być podane w odstępie jednego lub dwóch miesięcy, następnie pierwsza dawka przypominająca po 6 do 12 miesiącach od podania ostatniej dawki.</p> <p>Kolejne dawki przypominające (u dzieci, młodzieży i dorosłych) powinny być podawane zgodnie z obowiązującymi zaleceniami krajowymi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli <p>Schemat dawkowania powinien być zgodny z obowiązującymi krajowymi zaleceniami.</p> <p>Zalecenia WHO: Nieszczepione osoby dorosłe: 2 kolejne dawki szczepionki po 0,5 ml powinny być podane w odstępie 1 lub lepiej 2 miesięcy, następnie pierwsza dawka przypominająca po 6 do 12 miesiącach od podania ostatniej dawki. Kolejne dawki przypominające powinny być podawane zgodnie z obowiązującymi krajowymi zaleceniami.</p>
Droga podania	Szczepionkę zaleca się podawać domięśniowo, jakkolwiek szczepionka może być również podana podskórną. Zalecany miejscem do podania domięśniowego jest część środkowo-boczna powierzchni uda u niemowląt i małych dzieci oraz mięsień naramienny u dzieci, młodzieży i osób dorosłych.
Wskazania do stosowania	Szczepionkę stosuje się w celu zapobiegania poliomyelitis u niemowląt, dzieci, młodzieży i dorosłych w szczepieniu podstawowym oraz jako dawki przypominające. IMOVAX POLIO należy stosować zgodnie z obowiązującymi zaleceniami.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sanofi Pasteur S.A
--	--------------------

* namnożony w komórkach VERO.

lub ekwiwalent tej ilości antygenu określony odpowiednią metodą immunochemiczną.

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*).

Źródło: ChPL IPV

5.2.3.1 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą tej szczepionki lub szczepionki zawierającej takie same składniki oraz na neomycynę, streptomycynę lub polimiksyna B. Standardowe przejściowe przeciwwskazania dotyczące wszystkich szczepień: gorączka lub ostra choroba, w tych przypadkach najlepiej przełożyć szczepienie [ChPL IPV].

5.2.3.2 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczepionki nie wolno podawać donaczyniowo. Przed podaniem należy upewnić się, że igła nie tkwi w naczyniu krwionośnym [ChPL IPV].

Podobnie jak w przypadku innych wstrzykiwanych szczepionek, szczepionka IMOVAX POLI powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności w przypadku osób z trombocytopenią lub zaburzeniem krzepnięcia, ponieważ po iniekcji domięśniowej u tych osób może wystąpić krwawienie. Jak w przypadku wszystkich wstrzykiwanych szczepionek, powinno być łatwo dostępne odpowiednie leczenie i powinien być zapewniony ścisły nadzór w przypadku rzadko występującej reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki [ChPL IPV].

Odpowiedź immunologiczna po podaniu szczepionki może być zmniejszona u osób z niedoborami odporności lub osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. W takich przypadkach zaleca się przełożyć szczepienie do czasu zakończenia leczenia lub upewnić się, że pacjent jest właściwie zabezpieczony. Jednakże, osobom z przewlekłym niedoborem odporności takim jak w zakażeniu wirusem HIV zaleca się szczepienie, nawet jeżeli odpowiedź immunologiczna może być ograniczona [ChPL IPV].

Szczepionka IMOVAX POLIO może być również zalecana jako dawka przypominająca u osób uprzednio szczepionych doustną szczepionką. Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28 . tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać [ChPL IPV].

5.2.3.3 Przedawkowanie

Nie ma zastosowania [ChPL IPV].

5.2.3.4 Działania niepożądane

Działania niepożądane są przedstawione zgodnie z terminologią MedDRA (według klasyfikacji układów i narządów) oraz pod nagłówkami częstości z użyciem następującej konwencji:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) [ChPL IPV].

Na podstawie zgłoszeń spontanicznych, pewne działania niepożądane były zgłaszane bardzo rzadko po zastosowaniu szczepionki IMOVAX POLIO. Zdarzenia są zgłaszane dobrowolnie i dotyczą populacji o niesprecyzowanej wielkości i nie zawsze jest możliwe określenie ich częstości i związku przyczynowego ze szczepieniem i dlatego te działania niepożądane są sklasyfikowane jako „częstość nieznana” [ChPL IPV].

Działania niepożądane wymienione poniżej obserwowano podczas badań klinicznych lub były one spontanicznie zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu [ChPL IPV].

Najczęstsze działania niepożądane po podaniu tej szczepionki to reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, stwardnienie) oraz gorączka powyżej 38,1 °C [ChPL IPV].

Zaburzenia układu immunologicznego:

- częstość nieznana: reakcja nadwrażliwości typu I na jeden ze składników szczepionki, taka jak pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna lub wstrząs anafilaktyczny [ChPL IPV].

Zaburzenia psychiczne:

- częstość nieznana: pobudzenie, senność oraz drażliwość w pierwszych godzinach lub dniach po szczepieniu i szybko ustępujące [ChPL IPV].

Zaburzenia układu nerwowego:

- częstość nieznana: drgawki (izolowane lub związane z gorączką) w ciągu kilku dni po szczepieniu, ból głowy, łagodne i przejściowe parestezje (przeważnie w dolnych kończynach) w ciągu dwóch tygodni po szczepieniu [ChPL IPV].

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

- częstość nieznana: wysypka [ChPL IPV].

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

- częstość nieznana: łagodny i przemijający ból stawów i ból mięśni były zgłaszane w ciągu kilku dni po szczepieniu [ChPL IPV].

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

- bardzo często: ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka powyżej 38,1°C.
- często: zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia.
- niezbyt często: stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia.
- częstość nieznana: powiększenie węzłów chłonnych, reakcje w miejscu wstrzyknięcia takie jak obrzęk, które mogą wystąpić w ciągu 48 godzin po szczepieniu i mogą utrzymywać się przez 1 do 2 dni [ChPL IPV].

Informacje uzupełniające dotyczące poszczególnych populacji:

- bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (urodzonych \leq 28. tygodnia ciąży) [ChPL IPV].

5.2.3.5 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [ChPL IPV].

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu [ChPL IPV].

5.2.4 Charakterystyka szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B

Dane odnoszące się do szczepionki przeciw WZW B opracowano na przykładzie Charakterystyki Produktu Leczniczego EUVAX B [ChPL EUVAX B].

Tab. 20. Charakterystyka szczepionki przeciw WZW B.

Nazwa handlowa i postać	EUVAX B, 10 mikrogramów, zawiesina do wstrzykiwań. <i>Vaccinum hepatitis B (ADNr)</i> . Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA). Szczepionka 1-dawkowa dla dzieci. Zawiesina do wstrzykiwań. Mętna, biała zawiesina.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby, oczyszczony antygen wirusa zapalenia wątroby typu B, kod ATC J07BC01.
Skład	Jedna dawka (0,5 ml) zawiera: <ul style="list-style-type: none"> • Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg)* - 10 mikrogramów, adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym (0,25 miligrama Al³⁺).
Dawkowanie	Szczepienie podstawowe składa się z 3 dawek: <ul style="list-style-type: none"> • pierwsza dawka: w wybranym terminie, • druga dawka: 1 miesiąc po pierwszej dawce, • trzecia dawka: 6 miesięcy po pierwszej dawce. Szczepienie przypominające:

	<ul style="list-style-type: none"> WHO na podstawie wyników badań nie zaleca stosowania dawek przypominających u osób, które prawidłowo odpowiedziały na 3 dawki szczepionki, ponieważ są chronione przed zachorowaniem przez 15 lat. Pomimo stwierdzenia spadku miana przeciwciał, osoba zaszczepiona jest chroniona przed zachorowaniem na wirusowe zapalenie wątroby typu B, dzięki wytworzonej pamięci immunologicznej. Należy przestrzegać o ficjalnie obowiązujących zaleceń dotyczących szczepienia przypominającego. <p>W szczególnych przypadkach w celu uzyskania szybko optymalnej odpowiedzi immunologicznej np. u noworodków urodzonych przez matki nosicielki antygenu HBs, u osób narażonych na zakażenie wirusem (np. zakłucie zakażoną igłą) lub u osób podróżujących do rejonów o wysokim ryzyku zakażenia można zastosować poniższy (alternatywny) schemat szczepienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwsza dawka: w wybranym terminie, druga dawka: 1 miesiąc po pierwszej dawce, trzecia dawka: 2 miesiące po pierwszej dawce. <p>Czwartą dawkę należy podać po 12 miesiącach po pierwszej dawce w celu zapewnienia długotrwałej ochrony.</p>
Droga podania	Szczepionkę Euvax B należy podawać tylko domięśniowo, w mięsień naramienny u dzieci lub w przednio-boczną część uda u noworodków, niemowląt i młodszych dzieci.
Wskazania do stosowania	Szczepionka przeznaczona jest do czynnego uodpornienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B) wywoływanemu przez wszystkie podtypy wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV).
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	LG Chem Life Sciences Poland Sp. z o. o.

* otrzymywany na drodze rekombinacji DNA w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae*)
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*); WZW B – wirusowe zapalenie wątroby typu B.

Źródło: ChPL EUVAX B

5.2.4.1 Przeciwwskazania

Stosowanie szczepionki przeciwko WZW typu B jest przeciwwskazane w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [ChPL EUVAX B].

5.2.4.2 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podanie szczepionki Euvax B należy odroczyć u pacjentów z ostrymi chorobami przebiegającymi z gorączką [ChPL EUVAX B].

U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym każda stymulacja układu immunologicznego może spowodować zaostrzenie choroby. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści wynikające ze szczepienia i ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby [ChPL EUVAX B].

Szczepienie pacjentów z utajonym lub przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B może nie mieć wpływu na przebieg choroby [ChPL EUVAX B].

Z powodu długiego okresu inkubacji wirusa zapalenia wątroby typu B, występuje możliwość nierozpoznania infekcji i podania szczepionki już w okresie wylęgania choroby. W takim przypadku szczepionka może nie zapobiec zachorowaniu [ChPL EUVAX B].

Szczepionka nie zapobiega zakażeniom wywołanym przez inne typy wirusów, takie jak: wirus zapalenia wątroby typu A (HAV), typu C (HCV), typu E (HEV) i innymi drobnoustrojami powodującymi chorobę wątroby [ChPL EUVAX B].

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, zawsze powinno być dostępne odpowiednie leczenie na wypadek rzadko występujących reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki. Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek podstawowego cyklu szczepienia bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym \leq 28. tygodniu ciąży), szczególnie dotyczy to niemowląt, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odradzać [ChPL EUVAX B].

Nie należy wstrzykiwać szczepionki Euvax B w mięsień pośladkowy lub śródskórnie, ponieważ ten sposób podania nie gwarantuje uzyskania optymalnej odpowiedzi immunologicznej [ChPL EUVAX B].

Szczepionki nie wolno podawać dożylnie [ChPL EUVAX B].

Tiomersal (organiczny związek rtęci) jest stosowany w procesie wytwarzania tego produktu leczniczego i jego pozostałości są obecne w produkcie końcowym. W związku z tym mogą wystąpić reakcje uczuleniowe [ChPL EUVAX B].

5.2.4.3 Przedawkowanie

W piśmiennictwie medycznym nie ma danych dotyczących niekorzystnego wpływu szczepionki w przypadku jej przedawkowania [ChPL EUVAX B].

5.2.4.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból w miejscu podania (bardzo często: \geq 1/10). W tabeli poniżej podano szczegółowe informacje o działaniach niepożądanych występujących w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu szczepionki do obrotu [ChPL EUVAX B].

Działania niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i w kolejności malejącej częstości:

- bardzo często: \geq 1/10,
- często: \geq 1/100 do $<$ 1/10,
- niezbyt często: \geq 1/1000 do $<$ 1/100,
- rzadko \geq 1/10 000 do $<$ 1/1000,

- bardzo rzadko: <1/10 000 [ChPL EUVAX B].

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionki do obrotu są zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieokreślonej dokładnie wielkości, zatem nie jest możliwe, aby w sposób jednoznaczny określić częstość ich występowania [ChPL EUVAX B].

Tab. 21. Zestawienie tabelaryczne działań niepożądanych - szczepionka przeciw WZW B.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Badania kliniczne		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Drożdżyca, zapalenie śluzówki nosa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność, nerwowość, drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Senność
	Rzadko	Ból głowy, zawroty głowy
	Bardzo rzadko	Zapalenie nerwu wzrokowego, porażenie nerwu twarzowego, zespół <i>Gullain-Barre</i> , zaostrzenie przebiegu stwardnienia rozsianego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Krwiak
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, biegunka, wymioty
	Rzadko	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka rumieniowata, rumień
	Niezbyt często	Łupież różowaty, wysypka, wysypka grudkowo-plamista
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Ból mięśni, zapalenie stawów
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Niezbyt często	Żółtaczka noworodków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu podania
	Często	Gorączka, stwardnienie, obrzęk, tkliwość, stan zapalny, płacz bez uchwytniej przyczyny
	Rzadko	Złe samopoczucie, zmęczenie
Badania diagnostyczne	Rzadko	Przejściowe podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych
Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ropień w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie nosa i gardła, nieżyt nosa	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Powiększenie węzłów chłonnych, małopłytkowość	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu, anoreksja	

Zaburzenia psychiczne	Niepokój, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki, hipotonia, senność, ból głowy, zawroty głowy, omdlenie
Zaburzenia serca	Częstoskurcz
Zaburzenia naczyń	Obniżenie ciśnienia krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, biegunka, nudności, ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień, pokrzywka, wysypka, świąd, wybroczyny
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, bóle kończyn, kurcze mięśni, sztywność mięśni i stawów, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania (rumień, obrzęk, ból, stan zapalny, opuchlizna, świąd, krwiak, stwardnienie, uczucie ciepła), gorączka, drażliwość, złe samopoczucie, osłabienie, zmęczenie, dreszcze

Źródło: ChPL EUVAX B

5.2.4.5 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [ChPL EUVAX B].

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu [ChPL EUVAX B].

5.2.5 Charakterystyka szczepionek 5w1

Obecnie MZ ma do wyboru dwie szczepionki skojarzone 5w1 - Pentaxim oraz Infanrix-IPV+Hib i dla obu szczepionek przedstawiona charakterystykę.

5.2.5.1 Pentaxim

Dane odnoszące się do szczepionki Pentaxim opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Pentaxim].

Tab. 22. Charakterystyka szczepionki Pentaxim.

Nazwa handlowa i postać	PENTAXIM, proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), poliomyelitis (inaktywowana) i <i>Haemophilus</i> typ b (skoniugowana), adsorbowana.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: bakteryjne i wirusowe szczepionki skojarzone, kod ATC: J07CA06

Skład	<p>Jedna dawka (0,5 ml) po rekonstytucji, zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toksoid błoniczy* (nie mniej niż 30 j.m.), • Toksoid tężcowy* (nie mniej niż 40 j.m.), • Antygeny <i>Bordetella pertussis</i>: <ul style="list-style-type: none"> o toksoid* (25 mikrogramów), o hemaglutynina włókienkowa* (25 mikrogramów), • Wirus poliomyelitis (inaktywowany): <ul style="list-style-type: none"> o typ 1 (szczep Mahoney) (40 jednostek antygeny D^{#§}), o typ 2 (szczep MEF-1) (8 jednostek antygeny D^{#§}), o typ 3 (szczep Saukett) (32 jednostki antygeny D^{#§}), • Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (10 mikrogramów) skoniugowany z toksoidem tężcowym 18-30 mikrogramów. <p>PENTAXIM może zawierać śladowe ilości glutaraldehydu, neomycyny, streptomycyny i polimiksyny B.</p>
Dawkowanie	<p>Szczepienie pierwotne: 3 wstrzyknięcia podane w odstępach 1 do 2 miesięcy.</p> <p>Szczepienie uzupełniające: 1 wstrzyknięcie po roku po szczepieniu pierwotnym, tj. zwykle pomiędzy 16 a 18 miesiącem życia.</p>
Droga podania	<p>Podawać domięśniowo. Zaleca się podawanie w środkową część przednio-bocznej części uda u niemowląt a w mięsień naramienny u dzieci.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Ta szczepionka jest stosowana w celu jednoczesnego zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi i poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (takim jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nagłośni i inne),</p> <ul style="list-style-type: none"> - w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia, - w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia. <p>Ta szczepionka nie zapobiega zakażeniom wywołanym przez inne typy <i>Haemophilus influenzae</i> ani zapaleniom opon mózgowo-rdzeniowych wywołanym przez inne drobnoustroje.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Sanofi Pasteur</p>

* adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym (0,3 miligrama Al³⁺).

lub ekwiwalent tej ilości antygeny określony za pomocą odpowiednich metod immunochemicznych.

§ produkowane w komórkach Vero.

Źródło: [ChPL Pentaxim]

5.2.5.1.1 Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań do stosowania szczepionki Pentaxim należą:

- nadwrażliwość na którąkolwiek z substancji czynnych szczepionki Pentaxim,
- nadwrażliwość na którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- nadwrażliwość na glutaraldehyd, neomycynę, streptomycynę i polimiksynę B (stosowane w procesie produkcji i które mogą być obecne w ilościach śladowych),
- nadwrażliwość na szczepionki przeciw krztuścowi (bezkomórkowe lub pełnokomórkowe),
- zagrażająca życiu reakcja po poprzednim podaniu szczepionki lub innej szczepionki zawierającej takie same substancje,
- gorączka lub ostra choroba (w tych przypadkach szczepienie musi być przełożone),
- postępująca encefalopatia,
- encefalopatia w ciągu siedmiu dni po podaniu poprzedniej dawki jakiegokolwiek szczepionki zawierającej antygeny krztuśca (bezkomórkowej lub pełnokomórkowej) [ChPL Pentaxim].

5.2.5.1.2 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Immunogenność szczepionki Pentaxim może być obniżona przez leczenie immunosupresyjne lub niedobory odporności. Zaleca się wtedy przełożyć szczepienie do ukończenia leczenia lub wyzdrowienia. Jednakże szczepienie osób z przewlekłym niedoborem odporności takim jak w zakażeniu wirusem HIV jest zalecane nawet jeśli odpowiedź immunologiczna może być ograniczona [ChPL Pentaxim].

Jeśli po poprzednim podaniu szczepionki zawierającej toksoid tężcowy wystąpił zespół Guillain-Barré lub zapalenie nerwu barkowego, to decyzja o podaniu jakiegokolwiek szczepionki zawierającej toksoid tężcowy powinna być podjęta po rozważeniu potencjalnych korzyści i możliwego ryzyka. Szczepienie jest zazwyczaj uzasadnione u niemowląt, które nie otrzymały pełnego cyklu szczepienia (tj. otrzymały mniej niż trzy dawki) [ChPL Pentaxim].

Nie należy wstrzykiwać donaczyniowo: należy upewnić się, że igła nie tkwi w naczyniu krwionośnym. Nie należy podawać śródskórnym [ChPL Pentaxim].

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, szczepionka Pentaxim musi być podawana z zachowaniem ostrożności w przypadku osób z trombocytopenią lub zaburzeniem krzepnięcia, ponieważ u tych osób może wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym [ChPL Pentaxim].

Szczepienie musi zostać poprzedzone wywiadem lekarskim (dotyczącym szczególnie poprzedniego szczepienia i wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego po poprzednich szczepieniach) i badaniem lekarskim [ChPL Pentaxim].

Jeśli jakikolwiek z niżej wymienionych objawów wystąpił w czasowym związku z otrzymaniem szczepionki, decyzja o podaniu kolejnych dawek szczepionki zawierającej antygeny krztuśca powinna być podjęta ostrożnie:

- gorączka $\geq 40^{\circ}\text{C}$ w ciągu 48 godzin nie spowodowana inną zidentyfikowaną przyczyną,
- zapaść lub stan podobny do wstrząsu (zespół hipotensyjno-hiporeaktywny) w ciągu 48 godzin po szczepieniu,
- długotrwały, nieutulony płacz trwający 3 godziny lub dłużej, który wystąpił w ciągu 48 godzin po szczepieniu,
- drgawki z lub bez gorączki, występujące w ciągu 3 dni po szczepieniu [ChPL Pentaxim].

Występowanie w przeszłości drgawek gorączkowych niezwiązanych z poprzednim podaniem szczepionki nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia [ChPL Pentaxim].

Z tego względu, jest szczególnie ważne kontrolowanie temperatury ciała w ciągu 48 godzin po szczepieniu i regularne stosowanie leczenia przeciwgorączkowego przez 48 godzin [ChPL Pentaxim].

Występowanie w przeszłości drgawek bez gorączki niezwiązanych z poprzednim podaniem szczepionki powinno zostać ocenione przez lekarza specjalistę przed podjęciem decyzji o szczepieniu [ChPL Pentaxim].

W przypadku wystąpienia w przeszłości obrzęków kończyn dolnych po podaniu szczepionki zawierającej *Haemophilus influenzae* typ b, te dwie szczepionki, szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i szczepionka przeciw *Haemophilus influenzae* typ b skoniugowana, powinny być podane w dwa różne miejsca ciała i w różnych dniach [ChPL Pentaxim].

Jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, zawsze powinno być łatwo dostępne odpowiednie leczenie i powinien być zapewniony ścisły nadzór w przypadku rzadko występującej reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki [ChPL Pentaxim].

Pentaxim nie chroni przed chorobami inwazyjnymi wywołanymi przez serotypy inne niż *Haemophilus influenzae* typ b ani przed zapaleniami opon mózgowo-rdzeniowych wywołanymi przez inne drobnoustroje [ChPL Pentaxim].

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28 . tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać [ChPL Pentaxim].

5.2.5.1.3 Przedawkowanie

Nie udokumentowano [ChPL Pentaxim].

5.2.5.1.4 Działania niepożądane

Działania niepożądane są uszeregowane pod nagłówkami częstości z użyciem następującej konwencji:

- bardzo często: $\geq 1/10$,
- często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$,

- niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$,
- bardzo rzadko: $< 1/10000$,
- częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych [ChPL Pentaxim].

Na podstawie zgłoszeń spontanicznych, pewne działania niepożądane były zgłaszane bardzo rzadko po zastosowaniu szczepionki Pentaxim. Zdarzenia są zgłaszane dobrowolnie i dotyczą populacji o niesprecyzowanej wielkości i nie zawsze jest możliwe pewne określenie ich częstości i związku przyczynowego ze szczepieniem i dlatego te działania niepożądane są sklasyfikowane jako „częstość nieznana” [ChPL Pentaxim].

W badaniach klinicznych z udziałem niemowląt, które otrzymały Pentaxim jako szczepienie pierwotne, najczęściej zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nietypowy płacz, drażliwość i gorączkę [ChPL Pentaxim].

Te objawy zazwyczaj pojawiają się w ciągu 48 godzin po szczepieniu i mogą utrzymywać się przez 48 do 72 godzin. Ustępują one samoistnie, bez specjalistycznego leczenia [ChPL Pentaxim].

Częstość działań niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia jest zwykle większa po dawce uzupełniającej w porównaniu z częstością obserwowaną w szczepieniu pierwotnym [ChPL Pentaxim].

Tab. 23. Zestawienie tabelaryczne działań niepożądanych dla szczepionki Pentaxim.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje o nieznannej częstości	Natychmiastowa reakcja nadwrażliwości taka jak obrzęk twarzy, obrzęk naczyń ruchomy, obrzęk Quinckego, reakcja i wstrząs anafilaktyczny.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo częste reakcje	Utrata apetytu.
Zaburzenia psychiczne	Bardzo częste reakcje	Nietypowy płacz. Nerwowość, drażliwość.
	Częste reakcje	Bezsenność, zaburzenia snu.
	Niezbyt częste reakcje	Długotrwały nieutulony płacz.
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo częste reakcje	Senność.
	Reakcje o nieznannej częstości	Drgawki z lub bez gorączki. Epizody hipotensyjno-hiporeaktywne.
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo częste reakcje	Wymioty.
	Częste reakcje	Biegunka.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje o nieznannej częstości	Wysypka, rumień, pokrzywka.
	Bardzo częste reakcje	Rumień w miejscu podania. Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk w miejscu podania.
		Ból w miejscu podania.
	Częste reakcje	Stwardnienie w miejscu podania.
	Niezbyst częste reakcje	Gorączka $\geq 39^{\circ}\text{C}$.
		Zaczerwienienie i obrzęk $\geq 5\text{ cm}$ w miejscu wstrzyknięcia.
Rzadkie reakcje	Gorączka $> 40^{\circ}\text{C}$	

Źródło: ChPL Pentaxim

Reakcje o nieznanej częstotliwości:

- duże reakcje w miejscu podania ($> 50\text{ mm}$), w tym rozległy obrzęk kończyny od miejsca podania do jednego lub obu sąsiadujących stawów. Te reakcje zaczynają się w ciągu 24 do 72 godzin po szczepieniu, mogą być związane z objawami takimi jak rumień, ucieplenie, tkliwość lub ból w miejscu podania i ustępują samoistnie w ciągu 3 do 5 dni. Ryzyko wystąpienia wydaje się być zależne od liczby poprzednich dawek szczepionki zawierającej bezkomórkowe składniki krztuścowe, z większym ryzykiem po czwartej dawce [ChPL Pentaxim].

Potencjalne działania niepożądane (tj. działania niepożądane, które nie zostały zgłoszone bezpośrednio po szczepionce Pentaxim, ale po podaniu innych szczepionek zawierających jeden lub więcej składników antygenowych szczepionki Pentaxim):

- zespół Guillain-Barré i zapalenie nerwu barkowego po podaniu szczepionki zawierającej toksoid tężcowy [ChPL Pentaxim].

5.2.5.1.5 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [ChPL Pentaxim].

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu [ChPL Pentaxim].

5.2.5.2 Infanrix - IPV + Hib

Dane odnoszące się do szczepionki Infanrix-IPV + Hib opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Tab. 24. Charakterystyka szczepionki Infanrix-IPV + Hib.

Nazwa handlowa i postać	INFANRIX-IPV+Hib, proszek i zawieszina do sporządzania zawiesziny do wstrzykiwań. Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), poliomyelitis (inaktywowana) i <i>Haemophilus</i> typ b (skoniugowana), adsorbowana. Proszek i zawieszina do sporządzania zawiesziny do wstrzykiwań. Liofilizowany składnik <i>Haemophilus influenzae</i> typ b ma postać białego proszku. Zawieszina zawierająca toksoid błonicy, toksoid tężcowy, antygeny krztuścowe i inaktywowany poliovirus jest białą, mętną zawiesziną.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: skojarzona szczepionka bakteryjno-wirusowa; błonica- <i>Haemophilus influenzae</i> b-krztusiec-poliomyelitis-tężec, kod ATC J07CA06.
Skład	<p>Jedna dawka szczepionki (0,5 ml) po rekonstrukcji zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toksoid błonicy* (nie mniej niż 30 j.m.), • Toksoid tężcowy* (nie mniej niż 40 j.m.), • Antygeny <i>Bordetella pertussis</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ Toksoid krztuścowy (PT)* (25 mikrogramów), ○ Hemaglutynina włókienkowa (FHA)* (25 mikrogramów), ○ Pertaktyna (PRN)* (8 mikrogramów), • Poliovirus (inaktywowany) (IPV): <ul style="list-style-type: none"> ○ typ 1 (szczep Mahoney)* (40 jednostek antygeny D), ○ typ 2 (szczep MEF-1)*, (8 jednostek antygeny D), ○ typ 3 (szczep Saukett)*, (32 jednostki antygeny D), • Polisacharyd <i>Haemophilus</i> typ b (10 mikrogramów), (fosforan polirybozorybitolu) (PRP) związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym (około 25 mikrogramów).
Dawkowanie	<p>Szczepienie podstawowe:</p> <p>Cykl szczepienia pierwotnego składa się z trzech dawek podanych w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia i może być rozpoczęty w drugim miesiącu życia. Należy przestrzegać odstępów co najmniej jednomiesięcznych pomiędzy poszczególnymi dawkami. W drugim roku życia zaleca się podanie dawki uzupełniającej.</p>
Droga podania	<p>Szczepionka INFANRIX-IPV+Hib powinna być podawana głęboko domięśniowo, w przednio-boczną część uda. Zaleca się, aby każda kolejna dawka była podawana w inne miejsce. Szczepionka INFANRIX-IPV+Hib powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia ze względu na ryzyko krwawienia po podaniu domięśniowym. U tych pacjentów zaleca się zastosowanie ucisku w miejscu wstrzyknięcia (bez rozmasowania) przez co najmniej 2 minuty.</p>
Wskazania do stosowania	Szczepionka INFANRIX-IPV+Hib jest wskazana do czynnego uodporniania dzieci od 2. Miesiąca życia przeciw błonicy, tężcowi,

	<p>krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typ b.</p> <p>Szczepionka INFANRIX-IPV+Hib jest również zalecana jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, polio i przeciw <i>Haemophilus influenzae</i> typ b.</p> <p>Szczepionka nie jest wskazana u dzieci powyżej 36. miesiąca życia.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

*adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym (0,5 miligrama Al³⁺).

*namnażany w hodowli komórkowej VERO.

Źródło: ChPL Infanrix-IPV + Hib

5.2.5.2.1 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz na neomycynę, polimiksynę i polisorbat 80 (substancje występujące w szczepionce w ilościach śladowych) [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Szczepionka INFANRIX-IPV+Hib jest przeciwwskazana u osób, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości po wcześniejszym podaniu szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio (inaktywowanej) lub Hib. Szczepionka INFANRIX-IPV+Hib jest przeciwwskazana u dzieci ze stwierdzoną encefalopatią o nieznannej etiologii, która wystąpiła w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki zawierającej antygeny krztuśca [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Tak jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki INFANRIX-IPV+Hib powinno być odroczone u dzieci znajdujących się w okresie ostrych i ciężkich chorób przebiegających z gorączką. Łagodna infekcja nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

5.2.5.2.2 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zasady dobrej praktyki klinicznej wymagają, aby szczepienie było poprzedzone przeprowadzeniem dokładnego wywiadu lekarskiego (ze szczególnym uwzględnieniem poprzednich szczepień i działań niepożądanych, które mogły być nimi spowodowane) oraz badaniem lekarskim [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych w iniekcjach należy zapewnić pacjentom możliwość odpowiedniego natychmiastowego leczenia na wypadek wystąpienia po szczepieniu reakcji anafilaktycznych [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Omdlenie może wystąpić po lub nawet przed każdym szczepieniem, jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. W związku z tym należy podjąć działania zapobiegające ewentualnym urazom w następstwie upadku [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Jeśli którykolwiek z niżej wymienionych objawów pojawił się w zależności czasowej ze szczepieniem szczepionką zawierającą składnik krztuścowy, należy dokładnie rozważyć decyzję o podaniu następnej dawki szczepionki zawierającej składnik krztuścowy:

- gorączka $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ (mierzona w odbytnicy) w ciągu 48 godzin po podaniu szczepionki, niewywołana przez jakikolwiek, możliwy do zidentyfikowania czynnik;

- zapaść lub stan podobny do wstrząsu (epizod hipotensyjno - hiporeaktywny) w ciągu 48 godzin po szczepieniu;
- przewlekły, nieustanny płacz trwający ≥ 3 godzin, pojawiający się w ciągu 48 godzin po szczepieniu;
- drgawki przebiegające z gorączką lub bez, występujące w ciągu 3 dni po szczepieniu [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

W pewnych okolicznościach, takich jak wysokie narażenie na zachorowanie na krztusiec, potencjalne korzyści mogą przeważać ryzyko zwłaszcza, jeśli komplikacje nie wiążą się z trwałymi następstwami. Zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi ryzyko wystąpienia powyższych objawów jest mniejsze w przypadku szczepienia szczepionką zawierającą bezkómkowy składnik krztuśca w porównaniu ze szczepionką z pełnokómkowym składnikiem krztuśca [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Tak jak w przypadku każdego szczepienia, należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko i korzyść z podania szczepionki INFANRIX-IPV+Hib lub odroczenia tego szczepienia u niemowląt i dzieci z obecnie rozpoznanym lub postępującym ciężkim zaburzeniem neurologicznym [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Szczepionka INFANRIX-IPV+Hib nie zabezpiecza przed infekcją wywołaną innymi serotypami *Haemophilus influenzae*, ani przed zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych wywołanym przez inne drobnoustroje [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Podane w wywiadzie drgawki gorączkowe, oraz zgłaszane w wywiadzie rodzinnym drgawki lub zespół nagłej śmierci niemowląt (ang. *Sudden Infant Death Syndrome* - SIDS), a także inne działania niepożądane po szczepieniu DTP, IPV i (lub) Hib w wywiadzie rodzinnym, nie stanowią przeciwwskazania [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Zakażenie wirusem HIV nie stanowi przeciwwskazania [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

U pacjentów z zaburzeniami odporności lub poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu może nie pojawić się prawidłowa odpowiedź immunologiczna [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

U pacjentów otrzymujących szczepionki przeciwko Hib opisywano wydalanie w moczu polisacharydowego antygeny otoczkowego. Z tego powodu wykrywanie antygeny u pacjentów podejrzanych o zakażenie *Haemophilus influenzae* typ b w okresie 1 - 2 tygodni po zaszczepieniu może nie mieć wartości diagnostycznej [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Szczepionka INFANRIX-IPV+Hib w żadnym przypadku nie powinna być podawana dożylnie [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28 . tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

5.2.5.2.3 Przedawkowanie

W ramach monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania większej dawki szczepionki niż zalecana. Działania niepożądane zgłaszane po przedawkowaniu były podobne do działań niepożądanych obserwowanych po podaniu zalecanej dawki szczepionki INFANRIX-IPV+Hib [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

5.2.5.2.4 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Przedstawiony poniżej profil bezpieczeństwa opiera się na danych pochodzących z badań klinicznych obejmujących ponad 3 500 dzieci [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Podobnie jak obserwowano w przypadku wszystkich szczepionek DTPa oraz szczepionek skojarzonych zawierających składnik DTPa, po szczepieniu uzupełniającym szczepionką INFANRIX-IPV+Hib zgłaszano zwiększoną reaktogenność w miejscu podania oraz występowanie gorączki niż po szczepieniu pierwotnym [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Częstość występowania działań niepożądanych podano jako:

- bardzo często: $\geq 1/10$,
- często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$,
- niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$,
- rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$,
- bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$ [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Tab. 25. Zestawienie tabelaryczne działań niepożądanych dla szczepionki INFANRIX-IPV+Hib.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Badania kliniczne		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Utrata łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Rozdrażnienie, nietypowy płacz, niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Kaszel, zapalenie oskrzeli, wyciek wodnisty z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka, pokrzywka
	Rzadko	Świąd, zapalenie skóry

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Odczyny w miejscu podania takie jak ból i zaczerwienienie, zlokalizowany obrzęk w miejscu podania (≤ 50 mm), gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$
	Często	Odczyny w miejscu podania w tym stwardnienie, zlokalizowany obrzęk w miejscu podania (> 50 mm)*
	Niezbyt często	Gorączka* $> 39,5^{\circ}\text{C}$, zmęczenie, rozlany obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, obejmujący czasami sąsiadujący staw*

* Wystąpienie obrzęku po dawce uzupełniającej jest bardziej prawdopodobne u dzieci, którym jako szczepienie pierwotne podano szczepionkę z bezkomórkową składową krztuśca, w porównaniu z dziećmi zaszczepionymi szczepionką zawierającą pełnokomórkową składową krztuśca. Odczyny te ustępowały samoistnie bez żadnych następstw średnio po 4 dniach.

* Zgłaszane często po szczepieniu uzupełniającym.

Źródło: ChPL Infanrix-IPV + Hib

Monitorowanie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: bezdech (zgłaszane po szczepieniu szczepionkami GlaxoSmithKline zawierającymi składnik DTPa) [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: trombocytopenia (zgłaszane po szczepionkach przeciwbłoniczych i przeciwzęźcowych) [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje alergiczne w tym reakcje anafilaktyczne (zgłaszane po szczepieniu szczepionkami GlaxoSmithKline zawierającymi składnik DTPa) i anafilaktoidalne [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Zaburzenia układu nerwowego: drgawki (z gorączką lub bez gorączki), zapaść lub stan podobny do wstrząsu (epizod hipotensyjno-hiporeaktywny) [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczyńiowo-nerwowy (zgłaszane po szczepieniu szczepionkami GlaxoSmithKline zawierającymi składnik DTPa) [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: obrzęk całej kończyny, w którą podano szczepionkę¹⁸, pęcherzyki w miejscu podania [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

5.2.5.2.5 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego

¹⁸ Wystąpienie obrzęku po dawce uzupełniającej jest bardziej prawdopodobne u dzieci, którym jako szczepienie pierwotne podano szczepionkę z bezkomórkową składową krztuśca, w porównaniu z dziećmi zaszczepionymi szczepionką zawierającą pełnokomórkową składową krztuśca. Odczyny te ustępowały samoistnie bez żadnych następstw średnio po 4 dniach.

powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu [ChPL Infanrix-IPV + Hib].

6 Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMIT 2016], ocenie należy poddać efekty zdrowotne stanowiące istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotne jest również, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny:

- dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu,
- odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami,
- a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodne z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) dotyczącymi klinicznej oceny szczepionek, są one badane pod kątem immunogenności, skuteczności teoretycznej (potwierdzonej w badaniach RCT) oraz praktycznej (potwierdzonej w badaniach obserwacyjnych i rejestrach) oraz bezpieczeństwa. Wśród pierwszo- i drugorzędowych punktów zawartych w badaniach klinicznych dotyczących immunogenności wymienione zostały [EMA 2018]:

- odsetek pacjentów z odpowiedzią immunologiczną na szczepienie przekraczającą zdefiniowany immunologiczny korelat ochrony¹⁹ (ICP, ang. *immune correlate of protection*) (tj. wskaźnik seroprotekcji) lub powyżej poziomu progowego,
- odsetek pacjentów z określonym przyrostem stężenia/ miana przeciwciał przed i po szczepieniu (tj. wskaźnik serokonwersji),
- odsetek pacjentów zdefiniowanych jako seronegatywne lub seropozytywne przed i po szczepieniu zgodnie z dolną granicą wykrywalności testu,
- poziom seroprotekcji i serokonwersji po szczepieniu dla pacjentów, którzy byli seronegatywni lub seropozytywni na początku badania,
- średnia geometryczna stężenia swoistych przeciwciał (GMCs, ang. *geometric mean antibody concentrations*) lub średnia geometryczna miana swoistych przeciwciał (GMT, ang. *geometric mean antibody titres*) i wskaźnik (iloraz) średnich geometrycznych stężenia swoistych przeciwciał (GMRs, ang. *geometric mean ratio*),

¹⁹ Zdefiniowany jako rodzaj i ilość odpowiedzi immunologicznej, która koreluje z ochroną szczepionki przed chorobą zakaźną.

- liczba lub odsetek pacjentów przed i po szczepieniu z uwrażliwionymi (med. specyficznymi wobec antygeny) limfocytami T (włączając uwrażliwione CD4+ i CD8+ limfocyty T), zgodnie z substancjami (antygenami) stosowanymi do stymulacji i cytokinami wykrytymi w teście [EMA 2018].

Punkty końcowe związane ze skutecznością szczepionki definiuje się jako wszystkie przypadki choroby zakaźnej, które spełniają definicję tej choroby zdefiniowaną w protokole, ale mogą być również oparte na badaniach laboratoryjnych bez natychmiastowych objawów klinicznych. Efektywność szczepionki odzwierciedla się w postaci bezpośredniej (poprzez działanie szczepionki) i pośredniej (oddziaływanie na populację) ochrony podczas rutynowego stosowania. Można je oszacować poprzez badania dotyczące występowania danej choroby w zaszczepionej populacji docelowej w ramach upływu czasu [EMA 2018].

Ważnym zagadnieniem w badaniach nad szczepionkami jest również ich bezpieczeństwo. Większość niepożądanych reakcji na szczepionki występuje w ciągu pierwszych kilku dni po jej podaniu, więc powszechną praktyką jest gromadzenie informacji o wystąpieniu objawów miejscowych i ogólnoustrojowych przez około 5-7 dni po podaniu szczepionki [EMA 2018].

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz kliniczne uwarunkowania pozyskania danych ocenę skuteczności szczepionki skojarzonej przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- immunogenność:
 - odsetek seroprotekcji,
 - odsetek serokonwersji,
 - średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT)
 - średnia geometryczna stężenia swoistych przeciwciał (GMCs),
- bezpieczeństwo, a w szczególności częstość występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP).

7 Rodzaj i jakość dowodów

Wstępne wyniki przeglądu wskazują na konieczność przeprowadzenia analizy klinicznej w oparciu o porównanie pośrednie.

Do analizy klinicznej zostaną włączone opracowania:

- wtórne:
 - niezależne raporty oceny technologii medycznych,
 - kompletne, dostępne opracowania spełniające kryteria wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury,
- pierwotne:
 - do eksperymentalnej analizy skuteczności zostaną wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
 - w ramach analizy skuteczności praktycznej zostaną uwzględnione również badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe,
 - do analizy bezpieczeństwa oraz immunogenności zostaną włączone kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe.

8 Proponowane PICOS

Poniżej przedstawiono proponowany schemat PICOS (Tab. 26.).

Tab. 26. Proponowany schemat PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni poddawane szczepieniom pierwotnym i uzupełniającym
Interwencja (I)	sześcioskładnikowa szczepionka Hexacima
Komparator (C)	Komparatory: Program Szczepień Ochronnych na rok 2020, szczepienia przeciw: <ul style="list-style-type: none"> • błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTP), • poliomyelitis (IPV), • inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib), • WZW typu B, podawane w oddzielnych iniekcjach, zgodne z aktualnym Programem Szczepień Ochronnych – komparator główny (szczepionka trzyskładnikowa DTP wraz z pojedynczymi IPV, Hib, WZW typu B). Komparator dodatkowy: szczepionka pięcioskładnikowa [#] wraz z pojedynczym szczepieniem uzupełniającym schemat
Efekty zdrowotne (O)	dotyczące skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji dla każdego antygeny podanego w szczepionce (po szczepieniach pierwotnych oraz dawce uzupełniającej), • wartości średniej geometrycznej stężenia swoistych przeciwciał (GMC, ang. <i>geometric mean concentration</i>) lub średniej geometrycznej miana swoistych przeciwciał (GMT, ang. <i>geometric mean titre</i>); GMC/GMT dla każdego z antygeny podanego w szczepionce (po szczepieniach pierwotnych oraz dawce uzupełniającej), dotyczące bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • odczyn w miejscu wstrzyknięcia, • ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane.
Typy badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją/badania obserwacyjne, analiza bezpieczeństwa – randomizowane badania kliniczne, badania jednoramienne oraz badania obserwacyjne i rejestry

[#]szczepionka pięcioskładnikowa DTaP-IPV-Hib wg PSO może być stosowana u dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi oraz u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g.

DTP – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi; GMC – średnia geometryczna stężenia swoistych przeciwciał; GMT – średnia geometryczna miana swoistych przeciwciał; IPV – poliomyelitis; PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań; WZW B – wirusowe zakażenie wątroby typu B.

9 Aneks 1. Szczepienia obowiązkowe osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie

Poniżej przedstawiono szczepienia zalecane w PSO na rok 2020 dla osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie w związku z przestankami klinicznymi lub epidemiologicznymi (por. Tab. 27.).

Tab. 27. Szczepienia obowiązkowe osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie w związku z przestankami klinicznymi lub epidemiologicznymi.

Szczepienie przeciw	Osoby zobowiązane do poddania się szczepieniu	Uwagi
<ul style="list-style-type: none"> WZW typu B 	<p>Obowiązek dotyczy:</p> <ul style="list-style-type: none"> uczniów szkół medycznych lub innych szkół prowadzących kształcenie na kierunkach medycznych, którzy nie byli szczepieni przeciw WZW typu B; studentów uczelni medycznych lub innych uczelni, w których jest prowadzone kształcenie na kierunkach medycznych, którzy nie byli szczepieni przeciw WZW typu B; osób wykonujących zawód medyczny narażonych na zakażenie, które nie były szczepione przeciw WZW typu B; osób szczególnie narażonych na zakażenie w wyniku styczności z osobą zakażoną WZW typu B, które nie były szczepione przeciw WZW typu B; osób zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C; osób w fazie zaawansowanej choroby nerek z filtracją kłębuszkową poniżej 30 ml/min oraz osób dializowanych. 	<p>Schemat szczepienia podstawowego - według wskazań producenta szczepionki.</p> <p>Nie należy szczepić osób uprzednio zaszczepionych podstawowo przeciw WZW typu B.</p> <p>U osób zdrowych nie przewiduje się szczepień przypominających.</p> <p>W celu oceny odporności poszczepiennej u osób z grup ryzyka zakażenia WZW typu B, zaleca się określenie poziomu przeciwciał anty HBs nie wcześniej, niż po 4 tygodniach od podania ostatniej dawki szczepienia podstawowego (najlepiej między 4 i 6 tygodniem).</p> <p>Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Inwazyjnym zakażeniom <i>Streptococcus Pneumoniae</i> 	<p>Obowiązek dotyczy:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci od 2 miesiąca życia do ukończenia 5 roku życia: <ul style="list-style-type: none"> po urazie lub z wadą ośrodkowego układu nerwowego, przebiegającą z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, zakażonych HIV, 	<p>Szczepienie przeciw inwazyjnym zakażeniom <i>Streptococcus Pneumoniae</i> w grupach ryzyka jest przeprowadzane szczepionką zakupioną przez ministra właściwego do spraw zdrowia z przeznaczeniem do realizacji PSO w tych grupach ryzyka.</p> <p>Przy wielodawkowym schemacie szczepień rozpoczęte szczepienie należy kontynuować tą samą</p>

Szczepienie przeciw	Osoby zobowiązane do poddania się szczepieniu	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> o po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych lub przed wszczepieniem lub po wszczepieniu implantu ślimakowego. • dzieci od 2 miesiąca życia do ukończenia 5 roku życia chorujących na: <ul style="list-style-type: none"> o przewlekłe choroby serca, o schorzenia immunologiczno-hematologiczne, w tym małopłytkowość idiopatyczną, ostrą białaczkę, chłoniaki, sferocytozę wrodzoną, o asplenię wrodzoną, dysfunkcję śledziony, po splenektomii lub po leczeniu immunosupresyjnym, o przewlekłą niewydolność nerek i nawracający zespół nerczycowy, o pierwotne zaburzenia odporności, o choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, o przewlekłe choroby płuc, w tym astmę. • dzieci od 2 miesiąca życia do ukończenia 12 miesiąca życia urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g. 	<p>szczepionką.</p> <p>Liczba dawek i schemat szczepienia – według wskazań producenta szczepionki.</p> <p>Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Ospie wietrznej 	<p>Obowiązek dotyczy dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • do ukończenia 12 roku życia: <ul style="list-style-type: none"> o z upośledzeniem odporności o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu choroby, o z ostrą białaczką limfoblastyczną 	<p>Liczba dawek i schemat szczepienia – według wskazań producenta szczepionki.</p> <p>Rekomendowany dwudawkowy schemat szczepienia.</p> <p>Patrz: Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.</p>

Szczepienie przeciw	Osoby zobowiązane do poddania się szczepieniu	Uwagi
	<p>w okresie remisji,</p> <ul style="list-style-type: none"> o zakażone HIV, o przed leczeniem immunosupresyjnym lub chemioterapią; <ul style="list-style-type: none"> • do ukończenia 12 roku życia z otoczenia osób określonych w pkt 1, które nie chorowały na ospę wietrzną; • do ukończenia 12 roku życia, innych niż wymienione w pkt 1 i 2, przebywających w: <ul style="list-style-type: none"> o zakładach pielęgnacyjno-opiekuńczych, o zakładach opiekuńczo-leczniczych, o rodzinnych domach dziecka, o domach dla matek z małoletnimi dziećmi i kobiet w ciąży, o domach pomocy społecznej, o placówkach opiekuńczo-wychowawczych, o regionalnych placówkach opiekuńczo-terapeutycznych, o interwencyjnych ośrodkach preadopcyjnych; • innych niż wymienione w pkt 1-3, przebywających w żłobkach lub klubach dziecięcych. 	

*według wskazań producenta szczepionki.

Min – minuta; ml – mililitr; WZW – wirusowe zapalenia wątroby.

10 Aneks 2. Zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym

Poniżej przedstawiono zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym w PSO na rok 2020 [PSO 2020].

Szczepienia przeciw WZW typu B:

- Szczepienia podstawowe noworodków i niemowląt są wykonywane trzema dawkami szczepionki według schematu: 0; 1; 6 miesięcy. Pierwsza dawka szczepienia podstawowego jest podawana w ciągu 24 godzin po urodzeniu (najlepiej w ciągu 12 godzin), jeśli to możliwe jednocześnie ze szczepieniem przeciw gruźlicy. Druga dawka szczepienia podstawowego po 4-6 tygodniach²⁰ od dawki poprzedniej, jeśli to możliwe jednocześnie ze szczepieniem przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi. Trzecia dawka szczepienia podstawowego (uzupełniająca) po 6 miesiącach²¹ od pierwszej dawki [PSO 2020].
- U dzieci z masą urodzeniową mniejszą niż 2000 g szczepienie przeciw WZW typu B stosuje się w czterodawkowym schemacie szczepienia 0; 1; 2; 12 miesięcy. Dzieci te powinny otrzymać w sumie 4 dawki szczepionki [PSO 2020].
- U dzieci, u których planuje się szczepienie szczepionką **wysokoskojarzoną 6w1** należy podać 1 dawkę szczepionki przeciwko WZW typu B w 1. dobie życia, uwzględniając narażenie na zakażenie HBV [PSO 2020].
- Szczepienia wyrównawcze u osób niezaszczepionych w pierwszym roku życia należy przeprowadzić w możliwie najwcześniejszym terminie, nie później niż do ukończenia 19 roku życia. Szczepienie należy przeprowadzić dawką dla dzieci lub dla dorosłych w zależności od wieku dziecka i według wskazań producenta szczepionki według schematu 0; 1; 6 miesięcy [PSO 2020].
- Szczepienia osób z bliskiego otoczenia chorych na WZW typu B i nosicieli HBV narażonych w sposób szczególny na zakażenie (domownicy oraz osoby przebywające w zakładach opiekuńczych, wychowawczych i zakładach zamkniętych) są wykonywane trzema dawkami szczepionki według schematu: 0; 1; 6 miesięcy. Nie przewiduje się podawania dawek szczepień przypominających [PSO 2020].
- Rewakcyjnacja po szczepieniach podstawowych jest wskazana u:
 - chorych z niedoborem odporności - gdy po szczepieniach podstawowych stężenie przeciwciał anty HBs jest <10 j.m./l, zaleca się podanie kolejnych 1-3 dawek szczepionki; gdy stężenie przeciwciał jest nadal <10 j.m./l, nie wykonuje się dalszych szczepień [PSO 2020];
 - pacjentów z nowotworami w trakcie leczenia immunosupresyjnego oraz pacjentów po przeszczepieniu narządów - zaleca się utrzymanie poziomu przeciwciał ≥ 100 j.m./l;

²⁰ w zależności od wskazań producenta szczepionki.

²¹ w zależności od wskazań producenta szczepionki.

kontrola przeciwciał odbywa się co 6 miesięcy; gdy stężenie spada poniżej <100 j.m./l należy podać podwójną dawkę szczepionki [PSO 2020];

- o pacjentów z cukrzycą - gdy po szczepieniach podstawowych stężenie przeciwciał jest <10 j.m./l, zaleca się rewakynację 1-3 dawek szczepionki, gdy nie uzyska się ochronnego stężenia przeciwciał po podaniu 1-3 dawek szczepionki, odstępuje się od dalszych szczepień [PSO 2020];
 - o osób w fazie zaawansowanej choroby nerek z filtracją kłębuszkową poniżej 30 ml/min oraz u osób dializowanych - dawki przypominające należy podawać według wskazań producenta szczepionki oraz zaleceń lekarza, jeśli stężenie przeciwciał anty HBs jest poniżej poziomu ochronnego (10 j.m./l); zaleca się badanie poziomu przeciwciał co 6-12 miesięcy [PSO 2020].
- Oznaczanie poziomu przeciwciał anty HBs u osób przewlekle chorych w ramach lekarskiego badania kwalifikacyjnego do szczepienia jest nieodpłatne dla tych osób [PSO 2020].
 - Nie dopuszcza się uzależniania wykonania zabiegu medycznego związanego z naruszeniem ciągłości tkanek od wcześniejszego przeprowadzenia szczepienia przeciw WZW typu B.

Szczepienia przeciw ostremu nagminnemu porażeniu dziecięcemu (*poliomyelitis*):

- Pierwszą dawkę szczepienia podstawowego przeciw ostremu nagminnemu porażeniu dziecięcemu (*poliomyelitis*) podaje się w 4 miesiącu życia, a drugą dawkę – w zależności od wskazań producenta szczepionki - po 6-8 tygodniach²². Trzecią dawkę szczepienia podstawowego (uzupełniającą) należy podać w 16. miesiącu życia [PSO 2020].
- W przypadku dostępności szczepionki skojarzonej do szczepienia podstawowego i przypominającego można stosować szczepionki **skojarzone DTaP- IPV-Hib** [PSO 2020].

Szczepienia przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi:

- Szczepienia podstawowe przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi są przeprowadzane szczepionką błonniczo-tężcowo-krztuścową (DTP lub DTaP) trzykrotnie w odstępach 6 – 8 tygodni²³ - pierwsza, druga i trzecia dawka szczepienia podstawowego, oraz jeden raz w 2 roku życia - czwarta dawka szczepienia podstawowego (uzupełniająca). Pierwsza dawka szczepionki jest podawana w 2 miesiącu życia, po 6-8 tygodniach* od szczepienia przeciw gruźlicy i WZW typu B. Druga dawka – w 4 miesiącu życia (po 6-8 tygodniach²⁴ od szczepienia poprzedniego). Trzecia dawka – w 5 miesiącu życia (po 6-8 tygodniach²⁵ od szczepienia poprzedniego). Czwarta dawka - w 16 miesiącu życia [PSO 2020].
- U dzieci z trwałymi przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepionką błonniczo-tężcowo-krztuścową z pełnokomórkowym komponentem krztuśca oraz u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g w szczepieniach podstawowych należy zastosować szczepionkę błonniczo-

²² w zależności od wskazań producenta szczepionki.

²³ w zależności od wskazań producenta szczepionki.

²⁴ w zależności od wskazań producenta szczepionki.

²⁵ w zależności od wskazań producenta szczepionki.

tężcowo-krztuścową z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP) - trzykrotnie w 1 roku życia i jeden raz w 2 roku życia, według schematu, jak w pkt 1. Natomiast w przypadku orzeczenia trwałego przeciwwskazania do szczepienia przeciw krztuścowi należy zastosować szczepionkę błoniczo-tężcową (DT) dwukrotnie w 1 roku życia i jeden raz w 2 roku życia²⁶. Wówczas w 2 miesiącu życia trzeba podać szczepionkę przeciw WZW typu B, a po 6-8 tygodniach²⁷ zaszczepić jednocześnie pierwszą dawką szczepionki błoniczo-tężcowej (DT). Po następnych 6-8 tygodniach²⁸ podać drugą dawkę szczepionki błoniczo-tężcowej (DT) [PSO 2020].

- Alternatywnie w przypadku dostępności **szczepionki skojarzonej** do szczepienia podstawowego można stosować **szczepionki skojarzone DTaP-IPV- Hib** [PSO 2020].
- U dzieci, które ukończyły 6 rok życia, a które nie otrzymały dawki przypominającej szczepionki przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTaP) można stosować szczepionki przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi ze zmniejszoną zawartością toksoidu błoniczego i komponentu krztuścowego (dTAp)²⁹ [PSO 2020].

Szczepienia przeciw inwazyjnemu zakażeniu *Haemophilus Influenzae* typ b:

- Pełen schemat szczepienia przeciw inwazyjnemu zakażeniu *Haemophilus Influenzae* typ b powinien składać się z trzech dawek szczepienia podstawowego podawanych w odstępach 6-8 tygodniowych w 1 roku życia oraz czwartej dawki szczepienia podstawowego (uzupełniającej) podanej w 2 roku życia, o ile producent szczepionki nie wskazuje innego schematu uodpornienia [PSO 2020].
- Dzieciom szczepionym od 6 do 12 miesiąca życia pierwsze dwie dawki szczepienia podstawowego powinny być podane w odstępie 6-8 tygodni, następnie trzecia dawka szczepienia podstawowego (uzupełniająca), po upływie roku od podania drugiej dawki.
- Dzieciom powyżej 1 roku życia powinna być podana jedna dawka szczepionki [PSO 2020].
- Alternatywnie w przypadku dostępności szczepionki skojarzonej do szczepienia podstawowego można stosować **szczepionki skojarzone DTaP-IPV- Hib** [PSO 2020].

Szczepienia dzieci urodzonych przedwcześnie:

- Zalecane jest szczepienie dzieci urodzonych przedwcześnie zgodnie z ich wiekiem chronologicznym, tj. liczonym od momentu narodzin [PSO 2020].
- Zalecane jest podanie pierwszych szczepień (BCG, WZW typu B, DTaP, IPV, Hib, PCV) u dzieci urodzonych poniżej 32 tygodnia ciąży w trakcie hospitalizacji, o ile pozwala na to ich stan kliniczny [PSO 2020].

²⁶ w zależności od wskazań producenta szczepionki.

²⁷ w zależności od wskazań producenta szczepionki.

²⁸ w zależności od wskazań producenta szczepionki.

²⁹ w zależności od wskazań producenta szczepionki.

11 Aneks 3. Zgodność z wytycznymi HTA

L.p.	Analiza problemu decyzyjnego	Rozdział	Komentarz
1.	Problem zdrowotny		
	<ul style="list-style-type: none"> Definiowanie problemu zdrowotnego 	2., 2.1.1., 2.2.1, 2.3.1, 2.4.1., 2.5.1., 2.6.1	
	<ul style="list-style-type: none"> Etiologia i patogenezą 	2.1.2, 2.2.2., 2.3.2., 2.4.2., 2.5.2., 2.6.2	
	<ul style="list-style-type: none"> Rozpoznawanie 	2.1.3., 2.2.3., 2.3.3., 2.4.3., 2.5.3., 2.6.3	
	<ul style="list-style-type: none"> Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 	2.1.4., 2.2.4., 2.3.4., 2.4.4., 2.5.4., 2.6.4	
	<ul style="list-style-type: none"> Epidemiologia i obciążenie chorobą 	2.8	
2.	Wybór populacji docelowej		
	<ul style="list-style-type: none"> Wybór populacji docelowej 	3.	
3.	Interwencja		
	<ul style="list-style-type: none"> Interwencja 	4.	Charakterystyka interwencji, Status rejestracyjny wnioskowanej technologii, Przeciwwskazania, Działania niepożądane, Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach, Uzasadnienie grupy limitowej i ceny, Wcześniejsze oceny przez AOTMiT, Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach
4.	Komparatory		
	<ul style="list-style-type: none"> Uzasadnienie wyboru komparatorów 	5.1	
	<ul style="list-style-type: none"> Charakterystyka komparatorów 	5.2	
5.	Efekty zdrowotne		

L.p.	Analiza problemu decyzyjnego	Rozdział	Komentarz
	<ul style="list-style-type: none"> Efekty zdrowotne 	6.	
6.	Rodzaj i jakość dowodów		
	<ul style="list-style-type: none"> Rodzaj i jakość dowodów 	7.	

Spis rysunków

Rys. 1. Odsetek dzieci zaszczepionych szczepionkami skojarzonymi (5w1 oraz 6w1) na przestrzeni lat 2002 - 2015 w badanych ośrodkach.....	33
Rys. 2. Odsetek dzieci zaszczepionych szczepionką skojarzoną 6w1 na przestrzeni lat 2003 - 2015 w badanych ośrodkach.	33
Rys. 3. Zadania poszczególnych organów w systemie obowiązkowych szczepień ochronnych.....	35
Rys. 4. Stan zaszczepienia dzieci w pierwszym roku życia w 2017 r. oraz 2018 r.	41
Rys. 5. Stan zaszczepienia dzieci w drugim roku życia w 2017 r. oraz 2018 r.....	42
Rys. 6 Rosnąca liczba odmów szczepień na przestrzeni lat 2010 - 2018.....	43

Spis tabel

Tab. 1. Program Szczepień Ochronnych 2020 r.– szczepienia obowiązkowe dzieci i młodzieży według wieku.....	21
Tab. 2. Wariant szczepień z użyciem szczepionki wysokoskojarzonej DTaP-IPV-Hib.....	25
Tab. 3. Porównanie schematów szczepień z zastosowaniem szczepionek zawartych w PSO oraz stosując szczepionkę 6w1.....	30
Tab. 4. Liczba zachorowań i zapadalność na 100 tys. ludności na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1. stycznia do 15. kwietnia 2020 r.	36
Tab. 5. Liczba zachorowań i zapadalność na 100 tys. ludności na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1. stycznia do 31. grudnia 2019 oraz w tym samym okresie w 2018 r.	37
Tab. 6. Liczba zachorowań i zapadalność na 100 tys. ludności na wybrane choroby zakaźne w Polsce w latach 2015 - 2018.....	38
Tab. 7. Stan zaszczepienia moczniczków 2018-2016 w 2018 r.....	40
Tab. 8. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.	46
Tab. 9. Zalecane przez WHO rutynowe szczepienia dla dzieci.....	48
Tab. 10. Liczebność dzieci na podstawie danych GUS.	50
.....	
Tab. 12. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.	52
Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	54
Tab. 14. Działania niepożądane z badań klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu.....	56
.....	
Tab. 16. Rekomendacje refundacyjne dla szczepionek skojarzonych.	62
Tab. 17. Charakterystyka szczepionki przeciw DTP.....	64
Tab. 18. Charakterystyka szczepionki przeciw <i>Haemophilus influenzae</i> typ b.....	69
Tab. 19. Charakterystyka szczepionki przeciw poliomyelitis.	73
Tab. 20. Charakterystyka szczepionki przeciw WZW B.	76
Tab. 21. Zestawienie tabelaryczne działań niepożądanych - szczepionka przeciw WZW B.	79
Tab. 22. Charakterystyka szczepionki Pentaxim.....	80
Tab. 23. Zestawienie tabelaryczne działań niepożądanych dla szczepionki Pentaxim.	84
Tab. 24. Charakterystyka szczepionki Infanrix-IPV + Hib.....	86
Tab. 25. Zestawienie tabelaryczne działań niepożądanych dla szczepionki INFANRIX-IPV+Hib.	89
Tab. 26. Proponowany schemat PICOS.....	95
Tab. 27. Szczepienia obowiązkowe osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie w związku z przestankami klinicznymi lub epidemiologicznymi.....	97

Bibliografia

- ACIP 2019** Ezeanolue, E., Harriman, K., Hunter, P., Kroger, A., & Pellegrini, C. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>, ostatni dostęp: 04.05.2020.
- AGDH 2019** National Immunisation Program Schedule. Australian Government Department of Health, <https://www.health.gov.au/resources/publications/national-immunisation-program-schedule-portfolio>, ostatni dostęp: 04.05.2020.
- AHS 2020** Alberta Health Services, Standard For Recommended Immunization Schedules 2020, <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cdc/ifhp-cdc-ipsm-recommended-immunization-schedule-03-110.pdf>, ostatni dostęp: 04.05.2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, sierpień 2016.
- Bernatowska 2011** Bernatowska E. Szczepionki wysokoskojarzone-nowy plan strategiczny dla szczepień obowiązkowych w Programie Szczepień Ochronnych. *Stand Med., Pediatr* 2011. 8, 895-908.
- Bernatowska 2019** Bernatowska E., Jackowska T. Korzystne zmiany w programie szczepień ochronnych w 2019 roku-priorytety dalszych koniecznych zmian. *Zakażenia XXI wieku* 2019;2(1). MAVIPURO 2019.
- ChPL DTP** Charakterystyka Produktu Leczniczego DTP - Szczepionka błonniczo-tężcowo-krztuścowa adsorbowana. https://pubmedinfo.org/wp-content/uploads/2018/03/dtp_%E2%80%93_szczepionka_b%20onniczo-t%20c4%99%20c5%9Bcowo-krztu%20c5%9Bcowa_adsorbowana_-_pol_-_8_stron_-_biomed_-_2013-09-13_-_chpl.pdf, ostatni dostęp: 04.05.2020.
- ChPL EUVAX B** Charakterystyka Produktu Leczniczego EUVAX B, https://pubmedinfo.org/wp-content/uploads/2018/03/euvax_b_10_mcg_-_pol_-_8_stron_-_lg_life_sciences_-_chpl.pdf, ostatni dostęp: 04.05.2020.
- ChPL Hexacima** Charakterystyka Produktu Leczniczego Hexacima. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hexacima-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 04.05.2020.
- ChPL Hib** Charakterystyka Produktu Leczniczego Act-HIB. https://pubmedinfo.org/wp-content/uploads/2018/03/act_hib_-_pol_-_6_stron_-_sanofi_pasteur_-_chpl.pdf, ostatni dostęp: 04.05.2020.
- ChPL Infanrix-IPV + Hib** Charakterystyka Produktu Leczniczego Infanrix - IPV + Hib, https://pl.gsk.com/media/665227/infanrix-ipv-plus-hib-chpl-30_05_2016.pdf, ostatni dostęp: 04.05.2020.
- ChPL IPV** Charakterystyka Produktu Leczniczego IMOVAX POLIO. https://pubmedinfo.org/wp-content/uploads/2018/03/imovax_polio_-_pol_-_6_stron_-_sanofi_pasteur_-_chpl.pdf, ostatni dostęp: 04.05.2020.
- ChPL Pentaxim** Charakterystyka Produktu Leczniczego PENTAXIM, https://pubmedinfo.org/wp-content/uploads/2018/03/pentaxim_dtap-ipv-hib_-_pol_-_8_stron_-_sanofi_pasteur_-_chpl.pdf, ostatni dostęp: 04.05.2020.
- Czarkowski 2019** Czarkowski M.P., Kondej B., Staszewska-Jakubik E., Cielebak E. Szczepienia Ochronne w Polsce w 2018 roku. *Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Główny Inspektorat Sanitarny Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u ludzi.*

Dryk 2019	Dryk P., Wysznińska K., Zatorski G. Wskazania do usprawnienia systemu obowiązkowych szczepień finansowanych przez państwo. Fundacja Republikańska. 2019.
EMA 2013	European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hexacima , ostatni dostęp: 04.05.2020.
EMA 2018	European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of vaccines. EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1. 2018 r.
Flisiak 2019	Flisiak R. Choroby zakaźne. Wybrane choroby bakteryjne. Tęzec. [w:] Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2019. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
Gołębiowska 2000	Gołębiowska M. Combination vaccines in the practise of pediatrics. Part II: combination vaccines of measles, mumps, rubella, hepatitis A and B. Nowa Pediatria (2000). http://www.czytelniamedyczna.pl/2178,szczepionki-skojarzone-w-praktyce-lekarza-pediatry.html#kod , ostatni dostęp: 04.05.2020.
GUS online	Rocznik Demograficzny. Główny Urząd statystyczny. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ , ostatni dostęp: 04.05.2020.
HAS 2015	HEXYON, https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984447/fr/hexyon , ostatni dostęp: 04.05.2020.
Jackowska 2018	Jackowska T. Stanowisko konsultanta krajowego w dziedzinie pediatrii dotyczące propozycji zmian w Programie Szczepień Ochronnych w 2019 roku. Analiza Przypadków. Pediatria. PZWL Wydawnictwo Lekarskie (2) 2018.
Juszczak 2019	Juszczak J., Walewska-Zielecka B., et. al. Choroby układu pokarmowego. Choroby wątroby. [w:] Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2019. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
Liberski 2007	Liberski, P. P., Smoleń, J., Wąsik, T. J., & Sikorska, B. (2007). Zapalenie rogów przednich rdzenia (poliomyelitis, choroba Heinego-Medina). Aktualności Neurologiczne, 7(2), 115-118.
Maman 2015	Maman K, Zöllner Y, Greco D, Duru G, Sendyona S, & Remy V. The value of childhood combination vaccines: from beliefs to evidence. Human vaccines & immunotherapeutics 2015., 11(9), 2132-2141.
Mazurowska-Magdzik 2001	Mazurowska-Magdzik W. Szczepionki monowalentne i poliwalentne (skojarzone) wady i zalety ich stosowania. Przegląd Pediatriczny. 2001. 31, NO 2, 103-106.
MP polio	Kuchar E. Polio. Medycyna Praktyczna. https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/choroby/zakazenia-wirusowe/160603,polio , ostatni dostęp: 04.05.2020.
MZ 2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 marca 2018 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie obowiązkowych szczepień ochronnych. Dz.U. 2018 poz. 753.
NHS 2020	NHS vaccination schedule. https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/nhs-vaccinations-and-when-to-have-them/ , ostatni dostęp: 04.05.2020.
NIK 2016	System Szczepień Ochronnych Dzieci. Informacja o wynikach kontroli. Najwyższa Izba Kontroli Delegatura w Krakowie. 2016. LKR.410.015.00.2015. Nr ewid. 209/2015/P15/080/LKR.
Owłasiuk 2018	Owłasiuk A., Bielska D. E., Gryko A., Marcinowicz L., Czajkowski M. Realizacja szczepień ochronnych u dzieci w praktykach lekarzy rodzinnych w latach 1997-2015-badanie przekrojowe: Białystok, Polska. Pediatria i Medycyna Rodzinna 2018. 14(2).

Poszwińska 2003	Poszwińska B., Mrozińska M. <i>Haemophilus influenzae</i> typu b - epidemiologia, klinika, profilaktyka. Przewodnik Lekarza/ Guide for GPs. 2003. 5(10), 63-70.
PSO 2020	Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020.
PZH online	Państwowy zakład Higieny. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych I Nadzoru. Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej. Meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce. http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01 , ostatni dostęp: 04.05.2020.
PZH poliomyelitis	Szczepionka przeciw poliomyelitis. Szczepienia info. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny. https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/poliomyelitis/ , ostatni dostęp: 04.05.2020.
ReportLinker 2019	A White Paper To Understand The Market Structure Of Pediatric Pertussis Combination Vaccines, Hexavalent Vaccine Market Study, Report Linker 2019
Rogalska 2017	Rogalska M. Zakażenia <i>Haemophilus influenzae</i> . https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/choroby/zakazenia-bakteryjne/157573,zakazenia-haemophilus-influenzae , ostatni dostęp: 04.05.2020.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Sanofi 2019	Szczepionki acelularne vs szczepionki pełnokomórkowe. Sanofi Pasteur 2019.
Świerczyńska-Krępa 2019	Świerczyńska-Krępa M., Świerczyński Z., Szenbron L., Sawiec P., Szymczak A., Kuś J., Wysocki J., Mrukowicz J., Dubiel B., Pierzchała W., et al. Choroby dróg oddechowych. Błonica. Krztusiec (koklusz). [w:] Gajewski P. (red.). Interna Szczeklika 2019. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
WHO ICD-10 2016	WHO. ICD-10 Version: 2016. https://icd.who.int/browse10/2016/en , ostatni dostęp: 04.05.2020.
WHO online	WHO Recommended Routine Immunizations for Children, https://www.who.int/immunization/policy/immunization_routine_table2.pdf?ua=1 , ostatni dostęp: 04.05.2020.
Wołkowicz 2009	Wołkowicz T., Kadłubowski M., Jagusztyn-Krynicka E., Hryniewicz W. Mechanizmy oporności <i>Haemophilus influenzae</i> na antybiotyki β-laktamowe. Postępy mikrobiologii. 2009. 48, 1, 55-66.
Zawadka 2012	Zawadka M., Lutyńska A. Immunogenność i odczynowość bezkomórkowych szczepionek przeciw krztuścowi przeznaczonych dla młodzieży i osób dorosłych. Przegl. Epidemiol. 2012. 66, 99-105.