

Uvodnik/Leading article

CEPLJENJE V LETU 2005

Dobro leto je minilo od odločitve ustavnega sodišča v Ljubljani in 100 let od odločitve ustavnega sodišča v Massachusettsu, da obveznost cepljenja v Sloveniji ni v neskladju z ustavo oziroma da ima mesto Cambridge pravico, da zahteva obvezno cepljenje vsega prebivalstva proti črnim kozam (1, 2). V obeh primerih je bila razlaga odločitve ta, da človekove pravice in temeljne svoboščine lahko omejimo zaradi pravic drugih oziroma javne koristi. Še pred tem so leta 1853 v Angliji sprejeli ukrep, da je cepljenje proti črnim kozam obvezno za vse dojenčke v prvih treh mesecih življenja. Če otrok niso cepili, so bili starši obsojeni na denarne kazni ali zapor (3). Z odločitvijo ustavnega sodišča v Sloveniji je bil podan odgovor Društvu za svobodno odločanje SVOD za oceno ustavnosti posameznih členov Zakona o nalezljivih boleznih. Rutinsko obvezno cepljenje je obvezno v majhnem številu držav, vključno z ZDA (4). Rutinsko cepljenje vsaj proti nekaterim boleznim je obvezno na Hrvaškem, v Franciji, Italiji, na Poljskem in Slovaškem. V ZDA vse ameriške države zahtevajo cepljenje proti davici, ošpicam, otroški paralizi in rdečkam. 48 od 50 držav dovoljuje izjeme za tiste, ki imajo globoke verske pomisleke proti cepljenju. 15 držav dovoli staršem, da odklanjajo cepiva iz filozofskih razlogov (4). Isaacs in sod. iz Avstralije menijo, da iz etičnih in praktičnih razlogov rutinsko cepljenje ne bi bilo obvezno, če bi lahko dosegli primerno precepljenost na druge načine (5).

V letu 2005 je v Sloveniji obvezno cepljenje otrok proti devetim boleznim in neobvezno v posebnih epidemioloških okoliščinah ali če je obstajalo povečano tveganje za hujšo bolezen proti sedmim boleznim (hepatitis A, norice, cepivo proti meningokoknim okužbam, cepivo proti pnevmokoknim okužbam, cepivo proti klopnemu meningoencefalitisu, influenci in tifusu). V letu 2005 prehajamo v Sloveniji na selektivno cepljenje proti tuberkulozi (s kasnejšim ciljem, da se morabitni popolnoma ukine cepljenje) (6). Po programu imunoprofilakse in kemoprofilakse za leto 2005 je proti tuberkulozi obvezno cepljenje novorojencev le v dveh primerih, in sicer za:

- a) novorojenčke mater, ki so v nosečnosti ali med porodom prebolevale aktivno tuberkulozo;
- b) novorojenčke iz družin, ki so se v zadnjih petih letih pred rojstvom novorojenčka priselile iz držav z visoko incidenco tuberkuloze (seznam držav z visoko incidenco tuberkuloze poročnišnicam letno pošilja Register za tuberkulozo).

Vsekakor bodo lahko cepljeni tudi novorojenčki staršev, ki bodo to želeli in svojo željo potrdili s podpisom ustrezne medicinske dokumentacije.

S cepljenjem proti nalezljivim boleznim (davica, ošpice, oslovski kašelj) se vzpostavi imunost posameznika, ki je cepljen, z 90- do 95-odstotno precepljenostjo prebivalstva proti posameznim boleznim pa tudi t. i. kolektivna imunost prebivalstva. Ta odstotek je nižji pri boleznih, ki jih povzročajo invazivni sevi *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), saj so opazili, da incidenca te bolezni hitro pade, če je imuniziranih 85 % otrok. Čim so rezervoar okužbe živali in ni prenosa od osebe do osebe, kot npr. tetanus, klopnj meningoencefalitis in steklina, potem posamezniki nimajo koristi od cepljenja drugih oseb. Posameznik je zaščiten, samo če je cepljen. Če je precepljenost prebivalstva visoka, so posamezniki zaščiteni zaradi visoke kolektivne imunosti. V Sloveniji ocenjujemo, da

1-2% staršev odkloni cepljenje svojih otrok, okrog 1% pa jih ni cepljenih proti določenim boleznim, zlasti proti oslovskemu kašlju zaradi trajnih kontraindikacij. Razlogi staršev za odklonitev so različni, večkrat so ideološki, manjkrat verski, strah staršev pred stranskimi učinki, nezadovoljstvo zaradi kakovosti cepiv, ki ne dajejo absolutne zaščite, in odsotnost bolezni, proti katerim cepimo. Cepiva res niso povsem imunogena. Ščitijo pa med 85 in več kot 95%. Cepiva lahko povzročijo neželene učinke. Najpogostejši so blaga prehodna lokalna reakcija na mestu injiciranja, splošne reakcije kot vročina, razdražljivost, redko pa hudi trajni zapleti in celo smrt (7). Hudi stranski učinki so običajno nepredvidljivi in ne nastanejo zaradi napak ali zmot. Cepljenje proti otroški paralizi z atenuiranim cepivom lahko spremlja pojav flakcidnih paraliz po ocenah 1 primer na 2,4 milijona odmerkov. V Sloveniji smo prešli v drugi polovici leta 2004 na uporabo inaktiviranega cepiva proti otroški paralizi tako, da tega zapleta ne pričakujemo več. Cepilni virus ošpic povzroči akutni encefalitis z incidenco 1 primer na 1.000.000 odmerkov, za razliko se pojavlja encefalitis po prebolelih ošpicah 1 na 1000 bolnikov. Po cepljenju proti rumeni mrzlici z živim - oslabljenim (17D sev) cepivom so poročali o 14 smrtih zaradi fulminantne rumene mrzlice (8). Na splošno korist cepljenja močno presega tveganje, da se pojavijo stranski učinki. Tveganje za pojav stranskih učinkov po cepljenju je več 100-krat do 1000-krat nižje kot zapleti po naravni okužbi.

Številne države, kjer je cepljenje obvezno, so sprejele predpise o povračilu škode, ki je nastala zaradi cepljenja (7). Nesprejemljivo bi bilo, če bi morali posamezniki sami trpeti škodo, ki je nastala zaradi obveznega zdravstvenega ukrepa, ki je določen v javno korist. Ustavno sodišče Slovenije je v letu 2004 odločilo, da mora zakonodajalec za tovrstne primere izrecno urediti odškodninsko varstvo (1). Državni zbor mora urediti odškodninsko varstvo v roku enega leta.

Starši, ki zavračajo cepljenje otrok, pogosto omenjajo kot vzrok necepljenosti dodatek konzervansa tiomersala in aluminijevih soli, ki jih uporabljamo za povečanje imunogenosti cepiv. Majhne koncentracije tiomersala v cepivih so relativno netoksične, vendar morda ne v času nosečnosti in prvih šest mesecev življenja. Možgani ploda, ki so v fazi razvijanja, so najbolj občutljivi na tiomersal, zato ženske v rodni dobi ne smejo dobiti učinkovin s tiomersalom. Dokončnih podatkov o toksičnem odmerku tiomersala ni. Poleg tega ima tiomersal velik potencial za razvoj senzibilizacije. Zaradi tega priporočajo, da proizvajalci nadomestijo tiomersal v cepivih z drugimi konzervansi (9). Med cepivi, ki so registrirana v letu 2005 v Sloveniji, vsebuje sledove tiomersala samo cepivo proti hepatitisu B (Engerix B).

Aluminijeve soli so običajni adjuvansi v cepivih proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, Hib, konjugiranih pnevmokoknih cepivih, hepatitisu A in B. Aluminij upočasni sproščanje antigenov in poveča tvorbo protiteles. Aluminijeve soli so obtoževali, da povzročajo vozličke, granulome, rdečico in napredujoči sindrom z mišičnim propadom in hudo utrujenostjo, imenovanim makrofagni miofascitis. V nedavno objavljenem preglednem članku so avtorji ugotovili, da ni dokazov, da cepiva, ki vsebujejo aluminijeve soli, povzročajo hude in dolgo trajajoče neželene učinke (10). Veliko je tudi očitkov zaradi obveznega cepljenja proti hepatitisu B. Hepatitis B je redka bolezen pri otrocih, s cepljenjem otrok preprečujemo pred-

vsem zbolevanje in posledice okužbe v obdobju mladostnika in pri odraslih. V državah z nizko (< 2%) prevalenco okužbe s hepatitisom B, kamor spada tudi Slovenija, obstaja dilema, ali cepiti vse prebivalstvo ali samo osebe z večjim tveganjem. Po priporočilih SZO se je Slovenija odločila za cepljenje vsega prebivalstva. Imunogenost cepiva je pri otrocih $\geq 95\%$ in pri odraslih $\geq 90\%$. Imunost traja dolgo časa in ščiti pred pojavom kronične bolezni. Pri osebah, pri katerih obstaja tveganje za slabši imunski odziv ali če obstaja veliko tveganje za okužbo, priporočajo določitev protiteles proti HBs Ag-ju 1–6 mesecev po cepljenju. Cepivo velja kot varno (11). Niso dokazali vzročne povezave med cepljenjem proti hepatitisu B in številnimi boleznimi, vključno z avtoimunimi, sladkorno boleznijo, sindromom kronične utrujenosti, demielinizacijskimi motnjami, optičnim nevritisom in drugimi sindromi (11). Nedavno je bila objavljena analiza o cepljenju proti hepatitisu B pridruženih hudih avtoimunih motnjah, o katerih so poročali v obdobju 1996–2003 v strokovni literaturi ali so jih javili organizaciji, ki zbira stranske učinke (Vaccine Adverse Event Reporting System). Avtorji so ugotovili številne avtoimune bolezni oziroma dogodke, pridružene cepljenju. Ugotovili so pozitivno povezavo med poslabšanimi znaki bolezni in ponovnim cepljenjem, posamezne primere artritis, ki so se pojavili pri enojajčnih dvojčkih. Avtorji so zaključili, da obstaja vzročna povezava med cepljenjem proti hepatitisu B in hudimi avtoimunimi pojavi pri določenih občutljivih prejemnikih v določenem času po cepljenju. Pri odločitvi za cepljenje odraslih naj bi upoštevali tudi majhno možnost, da se pojavijo avtoimune bolezni pri posameznikih, pri katerih obstaja večje tveganje za pojav tovrstnih zapletov (12). Še nadalje moramo skrbno spremljati in analizirati pojav bolezni oziroma stanj, ki se pojavljajo v časovni povezavi s cepljenjem proti hepatitisu B.

Na trgu se pojavljajo nova kombinirana cepiva, ki vsebujejo pet ali šest antigenov (DTaP-Hib, DTaP-Hib-IPV, DTaP-Hib-IPV-HepB). S kombiniranim cepivom dosežemo podoben imunski odgovor kot po posameznih cepivih, prednost pa je, da dajemo manjše število injekcij. Slaba stran kombiniranih cepiv je, da so dražja. Ker so šele kratek čas na trgu, je potrebno skrbno spremljati vse nepričakovane dogodke v časovni povezavi s cepljenjem. Z uvedbo acelularnega cepiva proti *Bordetella pertussis* je stranskih učinkov manj, učinkovitost in imunogenost pa sta podobni kot po cepljenju s cepivom, ki je vsebovalo cele bakterije *B. pertussis*. Ker je oslovski kašelj ostal endemičen tudi v državah z visoko precepljenostjo, razmišljajo o pozitivnem odmerku otrok v starosti 4–6 let, mladostnikov in posebnih skupin odraslih (mladi starši, druge osebe, ki prihajajo v stik z novorojenci, zdravstveni in varstveni delavci) z acelularnim cepivom proti oslovskemu kašlju. Cilj cepljenja je izboljšati kolektivno imunost in zmanjšati možnost prenosa *B. pertussis* na majhne dojenčke (13). Cepljenje proti noricam je po naši raziskavi predrago, da bi bilo ekonomsko upravičeno za rutinsko rabo (14). Izračuni so temeljili na ceni cepiva nekaj 100 odmerkov, ki jih uvozimo v Slovenijo. V primeru, da bi šlo za večje količine cepiva za celo generacijo, bi bila cena občutno nižja, cepljenje v kombinaciji s cepivom proti ošpicam, mumpsu in rdečkam pa bi lahko postalo tudi ekonomsko upravičeno. Isto velja za konjugirano pnevmokokno 7-valentno cepivo, vendar taka raziskava še ni narejena (15). Nov pristop k zmanjšanju odpornosti bakterij proti antibiotikom je uvedba cepljenja s pnevmokoknimi konjugiranimi cepivi (16). Pnevmonokna konjugirana cepiva prekinajo prenos sevov, ki so odporni proti antibiotikom, s tem da blokirajo pridobitev seroloških tipov, ki so v cepivu in so odporni proti antibiotikom. V januarju 2005 so v ZDA registrirali novo konjugirano 4-valentno meningokokno cepivo, ki vsebuje antigene proti meningokoku A, C, W135 in Y. To cepivo bomo lahko uporabljali pri otrocih pod dvema letoma starosti. Poleg tega pa bo dajalo daljšo zaščito kot poli-

saharidno cepivo, ki je trenutno pri nas na trgu. Konjugirano meningokokno cepivo proti tipu C se ob sedanji nizki incidenci okužb z meningokokom C v Sloveniji uporablja le izjemoma pri osebah, pri katerih obstaja večje tveganje za hude okužbe z meningokokom C (afunkcionalna vranica, prirojene motnje komplementa). Več novih cepiv proti rotavirusom je v pozni fazi raziskav. V letu 2004 so registrirali rotavirusno cepivo v Mehiki kot prvi državi na svetu. Pričakujejo novo rotavirusno cepivo v Evropi in Severni Ameriki morda čez 2–3 leta. Bolezni, proti katerim cepimo v Sloveniji, so podobne kot v drugih evropskih državah (17). Obstajajo razlike v številu bolezni, proti katerim rutinsko cepimo. Tako npr. v Španiji cepijo rutinsko tudi proti noricam, pnevmokokom in meningokoku C. Obstajajo tudi razlike glede števila odmerkov in začetkom cepljenja. Stalno se pojavljajo zahteve za vključitev novih cepiv v imunizacijski program, zadnje proti klopnemu meningoencefalitisu v šolski dobi. Pri vključitvi novih cepiv bi morali upoštevati učinkovitost in varnost cepiva, pogostnost bolezni, proti kateri cepimo, in kakšne so posledice te bolezni, kako se cepivo vključuje v imunizacijski program, učinek na kolektivno imunost, znižanje odpornosti bakterij proti antibiotikom (pnevmonokna cepiva) ali vpliv na epidemiologijo bolezni (18). Pomembna je še ekonomska upravičenost in nepristranost. Dawson smatra, da je neetično neuporabljati cepivo, ki lahko povzroča smrt ali trajne posledice, čeprav analize kažejo, da cepivo ni ekonomsko upravičeno. To velja za cepljenje proti hepatitisu B v Angliji, kjer imajo nizko prevalenco hepatitis B in tega cepiva ne priporočajo za rutinsko cepljenje (19). Tako smo ravnali tudi v Sloveniji ob uvedbi cepljenja proti Hib-okužbam v letu 2000. V letu 2003 in v letu 2004 nismo imeli otrok v Sloveniji z invazivno boleznijo Hib, kar je nedvomno zasluga cepljenja.

Cepljenje odraslih oseb se izvaja za osebe, ki so pri opravljanju dela izpostavljene nalezljivim boleznim, za potnike v mednarodnem prometu in za druge skupine prebivalstva (6). Med slednje prištevamo: cepljenje proti gripi, cepljenje proti pnevmokoknim in meningokoknim okužbam, cepljenje proti hepatitisu A in B, cepljenje proti ošpicam, noricam, davici, tetanusu, klopnemu meningoencefalitisu, okužbam s Hib, otroški paralizni, steklini in tifusu. Cepljenje proti gripi je priporočljivo za osebe, starejše od 65 let, mlajše od 65 let, pri katerih obstaja povečano tveganje za hud potek in zaplete, živijo v zaprtih kolektivih, zdravstvene delavce in druge osebe, ki negujejo ali živijo z osebami s povečanim tveganjem (20). V Sloveniji priporočajo cepljenje proti pnevmokokom s polisaharidnim cepivom za vse osebe, ki so starejše od 65 let in mlajše (2–64 let), če obstaja povečano tveganje za hujše okužbe (21). Odrasle cepimo proti hepatitisu B, če obstaja povečano tveganje za okužbo ali hujši potek. Proti hepatitisu A cepimo v primeru potovanja v hiperendemične kraje, če obstaja epidemiološka indikacija ali če pričakujemo težji potek. Odrasle naj bi cepili vsakih 10 let proti tetanusu in davici, kar pa se v praksi ne izvaja. Proti ostalim boleznim cepimo v primeru epidemiološke indikacije ali če obstaja večje tveganje za okužbe in/ali težji potek.

Vpliv vakcinologije na javno zdravje je bil v 20. stoletju velikanski (22). Razvoj cepiv je bil posledica novih tehnologij, kot detoksikacije, uporaba različnih celičnih kultur in rekombinantnih cepiv. V 21. stoletju pričakujemo izdelavo novih cepiv, ki bodo temeljila na poznavanju celotnega genoma patogenih mikrobov. Možno bo ugotoviti celo vrsto novih antigenov, ki bodo osnova za izdelavo cepiv. Poleg sedanjih tradicionalnih oslabljenih in mrtvih cepiv bo možno narediti rekombinantne beljakovine, konjugirana cepiva, psevdovirione, replikantne, vektorska cepiva, DNK-cepiva, mikrokapsulirana cepiva in cepiva, ki jih bomo zaužili s hrano (22, 23). Nedavno so Thanavala in sod. ugotovili v dvojno slepi kontrolirani študiji porast titra protiteles proti HBs Ag-ju v 62,5% (10/16) prostovoljcev, ki so zaužili tri odmerke surovega krompirja, ki je

vseboval v 100 g 8,5 \approx μ g/g HBs Ag-ja. Če so prostovoljci zaužili dva odmerka transgeničnega krompirja, je prišlo do porasta v 52,9% (9/17), pri nobenem pa, ki ni jedel takega krompirja (24). Avtorji zaključujejo, da bi na ta način pridobljeno cepivo lahko bilo del globalnega imunizacijskega programa v profilaksi hepatitisa B. Izziv za 21. stoletje je razvoj varnih in učinkovitih cepiv za tri bolezni, ki še vedno morijo po svetu; malarija, HIV/aids in tuberkuloza.

Za malarijo umre vsako leto do tri milijone ljudi, večinoma otrok v subsaharski Afriki, in zboli 500 milijonov ljudi za akutno malarijo. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije so do sedaj klinično preiskovali 25 cepiv, še veliko več pa jih je bilo v predkliničnih raziskavah (25). Nedavno izvedena raziskava pri 1605 otrocih v Mozambiku, starih od enega do štirih let, je pokazala skoraj 30-odstotno učinkovitost v preprečevanju kliničnih epizod in skoraj 58% v preprečevanju hude malarije (26). Po predvidevanjih proizvajalca GlaxoSmithKline bi lahko odobrili to cepivo do leta 2010. Pandemija aidsa se bo morda ustavila le z uporabo cepiva, ki bo varno, učinkovito in dostopno tudi državam v razvoju. Pri izdelavi cepiva proti aidsu se pojavljajo tri osnovna vprašanja; ali lahko naredimo tako cepivo, ki bo imunogeno s tvorbo nevtralizacijskih protiteles proti različnim tipom HIV-1 virusa, ali bo cepivo povzročilo nastanek citotoksičnih T-limfocitov, ki bodo bolj nadzorovala pomnoževanje HIV-1 virusa kot pri naravni bolezni in ali bo cepivo učinkovito tudi, če se virus stalno spreminja (27). Do konca leta 2004 so klinično preiskovali več kot 30 cepiv, večina teh študij je v prvi fazi raziskav, ko preučujejo varnost in imunogenost. Prvi rezultati testiranja klinične učinkovitosti cepiva proti aidsu so razočarali. Klinične preiskave se nadaljujejo. Nastaja vprašanje, zakaj že danes nimamo varnega in učinkovitega cepiva. Naravna okužba z virusom HIV ne povzroča zaščitne imunosti. Po okužbi s HIV pride do persistentne okužbe, ki traja vse življenje in končno v večini primerov (nad 98%) brez protiretrovirusnega zdravljenja povzroči smrt. Gostitelj imunski sistem ni sposoben odpraviti virusa in še nikoli niso ugotovili razvoja naravne imunosti za ponovno okužbo. Virus težko nevtraliziramo s protitelesi, virus napade in uničuje celice CD4, tako se virus izogne celični in humoralni imunosti. Virus se stalno spreminja, kar vse onemogoča odstranjenja virusa.

Dosedanje cepivo proti tuberkulozi vsebuje bacile Calmette-Guerin (BCG) (28). Prvikrat so ga uporabili pri človeku v letu 1921 in je trenutno edino cepivo v klinični uporabi proti tuberkulozi. BCG cepivo je učinkovito v preprečevanju meningitisa in diseminirane tuberkuloze pri otrocih. Ne preprečuje pa primarne okužbe pljuč in reaktivacije latentne pljučne okužbe, ki je glavni izvor širjenja bacilov med prebivalstvom. Trajanje zaščite po BCG novorojencev ni dobro znano, zaščita naj bi padla po 10–20 letih. V zadnjih letih je naraslo število cepiv proti TBC, ki jih raziskujejo v laboratorijih. Razvoj temelji na boljšem poznavanju imunoloških pomanjkljivosti dosejanega cepiva in boljšem poznavanju genoma mikobakterije. Glavni cilji cepljenja so preprečevanje okužbe pri neokuženih odraslih osebah, preprečevanje reaktiviranja latentne tuberkuloze in terapevtska uporaba cepiva za preprečevanje ponovitve bolezni pri bolnikih s tuberkulozo. Trenutno je največ raziskav namenjeno raziskavam rekombinantne modifirane BCG vakuine, oslabilvi sevov *Mycobacterium tuberculosis*, podenotam cepiv in DNK cepivom. V avgustu 2004 so začeli preiskovati varnost in imunogenost rekombinantnega cepiva BCG 30 pri 50 zdravih odraslih osebah v Južni Afriki. Omenjeno cepivo je močno imunogeno za T-limfocite pri zdravih, ki so okuženi s TBC. Če bo raziskava uspešna, bi dobili novo cepivo do leta 2010 (29).

Večino akutnih virusnih hepatitisov povzročajo virus hepatitisa A (HAV), virus hepatitisa B (HBV), virus hepatitisa C (HCV) in virus hepatitisa D (HDV). Od teh sta HBV in HCV najpogostejša vzroka kroničnega hepatitisa, hepatocelularnega karci-

Razpr. 1. Koledar cepljenja 0–17 let v Sloveniji za šolsko leto 2005/2006.

Bolezen	Začetek in čas cepljenja	Število cepljenj	Vrsta cepiva
Tuberkuloza	novorojenec*	1	živo oslabiljeno
Davica	3., 4., 5. mesec drugo leto tretji razred	5	toksoid
Tetanus	3., 4., 5. mesec drugo leto tretji razred osemnajsto leto	6	toksoid
Oslovski kašelj	3., 4., 5. mesec drugo leto	4	acelularno, večkomponentno
Otroška paraliza	3., 4., 5. mesec drugo leto	4	inaktiviran poliovirus (IPV)**
Haemophilus influenzae tip b	3., 4., 5. mesec drugo leto	4	konjugiran polisaharid
Ošpice + mumps + rdečke	drugo leto vstop v šolo	2	živi oslabiljeni virusi
Hepatitis B	vstop v šolo	3	rekombinanten površinski antigen

* selektivno cepljenje

** kot komponenta kombiniranega cepiva DTaP-Hib-IPV

noma in smrti zaradi končne odpovedi jeter. Za preprečevanje okužb s HAV in HBV imamo cepivi, za starejše od 18 let tudi kombinirano. Okužbe s HDV povzročajo manj skrbi, ker virus potrebuje za nastanek okužbe še okužbo s HBV. Cepiva proti hepatitisu C nimamo, za kar je več vzrokov. Virus je zelo antigensko spremenljiv in se med pomnoževanjem zelo spreminja. Zaenkrat poznamo šest različnih genotipskih skupin («clades») in vsaj 100 podtipov HCV. Imamo enajst različnih genotipov in vsaj 100 subtipov (30). Specifični imunski odgovor proti okužbi z enim genotipom ne ščiti pred superinfekcijo z drugim genotipom. Drugo oviro predstavlja odsotnost poceni živalskih modelov (edino šimpanzi so občutljivi na okužbo s HCV) in odsotnost celičnih kultur. S strani imunskega odgovora protitelesa proti HCV ne igrajo ključne vloge pri odstranitvi virusa, morda zaradi njegove mutagenosti, saj pobegne protitelesom, ki bi ga uničili ali odstranili. Celična imunost izgleda, da ima pomembnejšo vlogo med akutno okužbo jeter, saj celični odgovor traja še vrsto let po odstranitvi virusa. Po akutni okužbi s HCV dobimo močan odgovor CD4+ celic in spominskih citotoksičnih limfocitov T (CD8+), ki so prisotni še vrsto let. Ugotovili so, da imajo bolniki s kronično okužbo jeter slabši imunski odgovor, kar kaže, da igra jakost celične imunosti v zgodnji fazi okužbe najverjetneje pomembno vlogo pri omejitvi napredovanja okužbe s HCV. Posledica močnega celičnega odziva na akutno okužbo jeter je okvara jeter, ker CD8+ celice uničujejo okužene hepatocite. Cilj cepiva proti hepatitisu C je sprožiti imunski odgovor, ki bo dovolj močan, da pride do odstranitve virusa, ne da bi pri tem prišlo do akutnega hepatitisa (31).

Cepivo proti lymski boreliozii je deležno manjše svetovne podpore. V letu 1999 so cepivo odobrili v ZDA. Cepivo je vsebovalo rekombinantni antigen zunanega površinskega proteina A Borreliae burgdorferi (32). Cepivo so iz ekonomskih razlogov umaknili s trga, ker je bilo premajhno zanimanje za cepljenje. Učinkovitost cepiva je bila po treh odmerkih 76–98% in je bila odobrena samo za odrasle osebe. V Evropi nimamo cepiva proti lymski boreliozii.

Uspehe uporabe cepiv, posebno tistih, ki jih dajemo otrokom, njihovo varnost skupno z eradikacijo črnih koz in bližnjo eradikacijo otroške paralize prištevamo med največje dosežke javnega zdravja v 20. stoletju. Še vedno se srečujemo s številnimi hudimi boleznimi in izdelava novih, varnih in učinkovitih cepiv je izziv za 21. stoletje.

Zahvala

Zahvaljujem se mag. Bredi Zakotnik, dr. med., prim. dr. Alenki Kraigher, dr. med., in doc. dr. Mojci Matičič, dr. med., za pregled prispevka in kritične pripombe.

Literatura

1. Ustavno sodišče. Odločba o ugotovitvi, da prva alineja prvega odstavka 22. člena, 4. točka prvega odstavka 57. člena in drugi odstavek 57. člena Zakona o nalezljivih boleznih niso v neskladju z Ustavo, in o ugotovitvi neskladnosti Zakona o nalezljivih boleznih z Ustavo. Ur l RS 2004; št. 25/04.
2. Parmet WE, Goodman RA, Farber A. Individual Right's versus the Public Health - 100 Years after Jacobson v. Massachusetts. N Engl J Med 2005; 352: 652-4.
3. Wolfe RM, Sharp LK. Anti-vaccinationists past and present. Brit Med J 2002; 325: 430-2.
4. Orenstein WA, Hinman AR. The immunization system in the United States - the role of school immunization laws. Vaccine 1999; 17 Suppl: 19-24.
5. Isaacs D, Kilham HA, Marshall H. Should routine childhood immunizations be compulsory? J Paediatr Child Health 2004; 40: 392-6.
6. Minister za zdravje RS. Program imunoprofilakse in kemoprofilakse za leto 2005. Ur l RS 2005; št. 20/05.
7. Isaacs D. Should Australia introduce a vaccine injury compensation scheme? J Paediatr Child Health 2004; 40: 247-9.
8. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Yellow fever. Wkly Epidemiol Rec 2005; 80: 6-7.
9. Van't Veen AJ. Vaccines without thiomersal. Drugs 2002; 61: 565-72.
10. Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonj CD. Adverse events after immunization with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence. Lancet Infect Dis 2004; 4: 84-90.
11. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. N Engl J Med 2004; 351: 2832-8.
12. Geier MR, Geier DA. A case-series of adverse events, positive re-challenge of symptoms, and events in identical twins following hepatitis B vaccination: analysis of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) database and literature review. Clin Experiment Rheumat 2004; 22: 749-55.
13. Forsyth KM, Campins-Mart M, Caro J, Cherry JD, Greenberg D, Guiso N, et al. New pertussis vaccination strategies beyond infancy: Recommendation by the global pertussis initiative. Clin Infect Dis 2004; 39: 1802-9.
14. Ahčan J, Čizman M, Pleterški-Rigler D, Rakar R. Ocena upravičenosti splošnega cepljenja otrok proti noricam v Sloveniji. Zdrav Vestn 2002; 71: 667-72.
15. Paragi M, Kolman J, Kraigher A, Čizman M, Gubina M, Ribič H. Slovenian meningitis Study group. Possibility of application of new pneumococcal conjugate vaccines in children in Slovenia. Vaccine 2003; 21: 4708-14.
16. Klugman KP. Vaccination: A novel approach to reduce antibiotic resistance. Clin Infect Dis 2004; 39: 649-51.
17. Schmitt HJ, Booy R, Weil-Oliver C, Van Damme P, Cohen R, Peltola H. Child vaccination policies in Europe: a report from the summits of independent European vaccination experts. Lancet Infect Dis 2003; 3: 103-8.
18. Editorials. Vaccines: the new Australian best-practice schedule. Med J Austral 2004; 180: 194-6.
19. Dawson AJ. An ethical argument in favour of routine hepatitis B vaccination in very low-incidence countries. Lancet Infect Dis 2005; 5: 120-5.
20. Reid KC, Grizzard TA, Poland GA. Adult immunizations: Recommendations for practice. Mayo Clin Proc 1999; 74: 377-84.
21. Sočan M, Kraigher A. Preprečevanje pnevmokoknih okužb s cepljenjem. Zdrav Var 2000; 39 Suppl: 1-31.
22. Fauci AS. Infectious diseases: Considerations for the 21st century. Clin Infect Dis 2001; 32: 675-85.
23. Ada G. Vaccines and vaccination. N Engl J Med 2001; 345: 1042-52.
24. Thanavala Y, Mahoney M, Pal S, Scott A, Richter L, Natarajan N, Goodwin P, et al. Immunogenicity in humans of an edible vaccine for hepatitis B. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 3378-82.
25. Moore SA, Surgery GE, Cadwgan AM. Malaria vaccines: where are we and where are we going? Lancet Infect Dis 2002; 2: 737-43.
26. Van de Perre P, Dedet JP. Vaccine efficacy: winning a battle (not war) against malaria. Lancet 2004; 364: 1380-3.
27. Garber DA, Silvestri G, Feinberg MB. Prospects for an AIDS vaccine: three big questions, no easy answers. Lancet Infect Dis 2004; 4: 397-13.
28. WHO. BCG Vaccine. Wkly Epidemiol Rec 2004; 79: 27-38.
29. Bosch X. Tuberculosis vaccine trial gets underway. Lancet Infect Dis 2004; 4: 598.
30. Koff RS. Hepatitis vaccines: recent advances. Internat J Parasit 2003; 33: 517-23.
31. Berzofsky JA, Ahlers JD, Janik J, Morris J, Oh S, Merabe M, Belyakov IM. Progress on new vaccine strategies against chronic viral infections. J Clin Invest 2004; 114: 450-62.
32. Lyme disease vaccine. Medical Letter 1999; 41: 29-30.

Milan Čizman