

Alenka Kraigher
Alojz Ihan
Tadej Avčin

CEPLJENJE IN CEPIVA

DOBRE PRAKSE
VARNEGA CEPLJENJA



**Cepljenje in cepiva –
dobre prakse varnega cepjenja**

Cepljenje in cepiva – dobre prakse varnega cepljenja

Uredniki: Alenka Kraigher, Alojz Ihan, Tadej Avčin

Izdali in založili:

Sekcija za preventivno medicino SZD

Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD

Inštitut za varovanje zdravja RS

Recenzenti: Srečko Koren, Vladimir Kotnik, Marjana Kuhar

Lektorica: Lidija Kuhar

Oblikovanje: Klemen Mišič

Tehnična urednica: Maja Sevljak Jurjevec

Tisk: Grafika 3000 d.o.o.

Naklada: 3000

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

615.37

KRAIGHER, Alenka, 1950-

Cepljenje in cepiva - dobre prakse varnega cepljenja / Alenka Kraigher, Alojz Ihan, Tadej Avčin. - Ljubljana : Sekcija za preventivno medicino SZD : Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD : Inštitut za varovanje zdravja, 2011

ISBN 978-961-6659-80-2 (Inštitut za varovanje zdravja v Sloveniji)

I.Ihan, Alojz 2.Avčin, Tadej

256176128

Prim.doc.dr. Alenka Kraigher, dr.med.

Prof.dr.Alojz Ihan, dr.med.

Izr.prof.dr. Tadej Avčin, dr.med.

CEPLJENJE IN CEPIVA – DOBRE PRAKSE VARNEGA CEPLJENJA

Avtorji:

KAZALO

Predgovor

Pomen cepljenja

Cepljenje v Sloveniji

Zasnova cepiv temelji na naravnem pojavu odpornosti po prvi okužbi

1. CEPIVA

1.1. Vrste cepiv

1.2. Sestava cepiv

1.3. Specifični imunoglobulini

1.4. Kako delujejo cepiva in imunost

1.4.1. Imunski odziv po vnosu živih in mrtvih cepiv

2. ORGANIZACIJA CEPLJENJA

2.1. Posvetovalna skupina za cepljenje pri Inštitutu za varovanje zdravja

2.2. Opis sistema cepljenja in cepilnih mest

2.3. Podatki o obveznikih za cepljenje

2.4. Načrtovanje letnega programa cepljenja

2.4.1. Program cepljenja za predšolske otroke

2.4.2 Program cepljenja za učence, dijake in študente

2.5. Prostor in oprema

2.6. Varovanje pred okužbami pri cepljenju

3. CEPLJENJE - DOBRA PRAKSA

3.1. Komunikacija

3.1.1 Pogovor s starši

3.1.2 Informacija o cepljenju

3.2. Pregled pred cepljenjem

3.2.1. Preverjanje cepilnega statusa

3.3. Kontraindikacije za cepljenje

3.4. Neprave kontraindikacije za cepljenje

3.5. Priprava cepiva in izbira mesta cepljenja

3.5.1. Pregled cepiva

3.5.2. Raztapljanje cepiva

3.5.3. Čiščenje kože

- 3.5.4. Mesto cepljenja
- 3.5.5. Izbira brizge in igle
- 3.6. Dajanje cepiva
 - 3.6.1. Intramuskularno dajanje cepiva
 - 3.6.2 Subkutano dajanje cepiva
 - 3.6.3. Intradermalno dajanje cepiva
 - 3.6.4 Peroralno dajanje cepiva
- 3.7. Posebne okoliščine pri cepljenju
 - 3.7.1 Nežadosten odziv na cepljenje
 - 3.7.2. Cepljenje med antimikrobnim zdravljenjem
 - 3.7.3. Presledki med posameznimi cepljenji ali med cepljenji in drugimi posegi
- 3.8. Cepljenje posebnih skupin
 - 3.8.1. Cepljenje nedonošenčkov
 - 3.8.2. Cepljenje novorojenčkov po transfuziji eritrocitov ali izmenjalni transfuziji
 - 3.8.3. Cepljenje bolnikov s kroničnimi revmatskimi boleznimi in primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi
 - 3.8.3.1. Cepljenje bolnikov s kroničnimi revmatičnimi boleznimi
 - 3.8.3.2. Cepljenje bolnikov s primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi
 - 3.8.4. Cepljenje svojcev bolnikov z oslabiljenim imunskim sistemom
 - 3.8.5. Cepljenje oseb s posebnimi indikacijami
 - 3.8.5.1. Cepljenje bolnikov po presaditvi krvotvornih matičnih celic*
 - 3.8.5.2. Cepljenje ob poškodbi
- 3.9. Nadzorovano cepljenje v bolnišnici

4. NEŽELENI UČINKI, PRIDRUŽENI CEPLJENJU

- 4.1. Sinkopa
- 4.2. Alergične reakcije
- 4.3. Priporočila za ravnanje ob pojavu neželenih učinkov
- 4.4. Razlikovanje med časovno in vzročno povezanostjo neželenih učinkov s cepljenjem
- 4.5. Evidentiranje in poročanje o neželenih učinkih, pridruženih cepljenju

5. VODENJE DOKUMENTACIJE IN EVIDENC TER POROČANJE O CEPLJENJU

6. PRESKRBA S CEPIVI

- 6.1. Naročanje cepiv
- 6.2. Prezem in shranjevanje cepiv
- 6.3. Ostanki cepiv in neuporabna cepiva
- 6.4. Izredni dogodki
 - 6.4.1. Prekinitev hladne verige
 - 6.4.2. Odpoklic zdravil
- 6.5. Dokumentacija na cepilnem mestu

7. STANDARDNI POSTOPKI, KADAR CEPLJENJE NI IZVEDENO

7.1. Opustitev cepljenja zaradi zdravstvenih razlogov

7.2. Odklanjanje cepljenja

8. DOBRA PRAKSA V PRIMERU NEPRİČAKOVANIH DOGODKOV OB CEPLJENJU

9. PRIVOLITEV V CEPLJENJE IN POJASNILNA DOLŽNOST

9.1. Privolitev v (obvezno) cepljenje

9.2. Pojasnilna dolžnost

PRILOGE

Presejalni vprašalnik - Pogovor s starši pred cepljenjem

Anketni vprašalnik o zadovoljstvu z opravljenim cepljenjem

Prijava neželenega učinka

Predlog za opustitev cepljenja

Prijava izmikanja obveznemu cepljenju na Zdravstveni inšpektorat Republike Slovenije

DODATEK

CEPIVA IN IMUNOST

Celične vrste in podvrste, ki so pomembne za imunski odziv

Fagocitne celice

Monociti in makrofagi - aktivacija antigensko specifičnih imunskih odzivov

Limfociti – celice antigensko specifičnih imunskih odzivov

Pridobljena imunost: antigenska specifičnost in imunski spomin

Imunoglobulini – receptorji za antigen limfocitov B

Zgradba in razredi imunoglobulinov

Nastanek specifičnega imunskega odziva po okužbi ali po cepljenju

Aktivacija limfocitov T – celic pomagalk (CD4)

Aktivacija citotoksičnih limfocitov T (CD8)

Predstavljanje antigenov pri cepljenju

Intersticijske dendritične celice in predstavitev antigena limfocitom T

Folikularne dendritične celice - predstavitev antigena limfocitom B

Klonska ekspanzija limfocitov B in tvorjenje protiteles

Kako narava antigena ali priprava cepiva določa imunski odziv

Imunski odziv pri živih in mrtvih cepivih

Nastanek protitelesnega odziva po cepljenju

Protitelesni odziv na proteinske antigene

Protitelesni odziv na polisaharidne antigene

Dejavniki imunogenosti primarnega protitelesnega odziva

Spominski protitelesni odziv

Učinki imunskega odziva na okužbe

Preobčutljivostne reakcije

Reakcije tipa 1 (alergije, povzročene z IgE)

Reakcije tipa 2 (citotoksičnost, povzročena z IgG in IgM)

Reakcije tipa 3 (ki jih povzročajo imunski kompleksi)

Reakcije tipa 4 (ki jih povzročajo limfociti T in makrofagi)

Laboratorijske preiskave za ugotavljanje odzivnosti na cepljenje

Testiranje protitelesne imunosti

Pogostne motnje protitelesnega odzivanja:

KRATICE

EMA – European Medicine Agency, Evropska agencija za zdravila
JAZMP – Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke
IVZ – Inštitut za varovanje zdravja
HPV – humani virusi papiloma
Hib – Haemophilus influenzae tip b
MMR – measles, mumps, rubella (ošpice, mumps, rdečke)
SPC – Summary Product Characteristics, navodila iz povzetkov glavnih zanjilnosti zdravila
ZZV – Zavod za zdravstveno varstvo
MHC – Mean Histokompatibility Complex
CRP – Centralni register prebivalcev
PSC – Posvetovalna skupina za cepljenje
PRR – Pattern Recognition Receptors
CMV - citomegalo virus
JIA – juvenilni idiopatski artritis
JDM – juvenilni dermatomiozitis
SLE – sistemski eritematozni lupus
UV – ultravijoličen
OMR – ošpice, mumps, rdečke; cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam
VZV – virus varičela zoster
OPV – oralna polio vakcina (cepivo)
IMG – intravenski imunoglobulini
PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic
PPV – polisaharidno cepivo
PCV – konjugirano cepivo
HIV – humani imunodeficitni virus
SZO – Svetovna zdravstvena organizacija (WHO)
DTP – difterija, teatanus, pertusis (str. 50), davica, tetanus, oslovski kašelj gl. še str. 52!
RSV – respiratorni sincicijski virus
SOP – Standardni organizacijski postopki
ZIRS – Zdravstveni inšpektorat Republike Slovenije
ZPaP – Zakon o pacientovih (bolnikovih) pravicah
ZNB – Zakon o nalezljivih boleznih
eRCO – elektronski Register cepljenih oseb
ZNB – Zakon o nalezljivih boleznih

Predgovor

Alenka Kraigher



Prvi slovenski učbenik o cepljenju je pripravila skupina strokovnjakov s področja epidemiologije, imunologije, pediatrije, infektologije, javnega zdravja, farmacije in prava.

Avtorji smo se posvetili predvsem poglobitvi vsebin o varnem cepljenju in novejšim informacijam na področju cepljenja in imunologije. Učbenik je nastajal v času, ko je minilo že več kot dvesto let od prvega cepljenja proti kozam, ko razvita tehnologija omogoča vedno večjo varnost cepiv in ko se je cepljenje znašlo celo v strateških dokumentih s področja javnega zdravja. Pa tudi v času, ko skeptiki zanikajo uspehe cepljenja, četudi jih strokovnjaki nenehno podpirajo z dokazi.

Pri zasnovi učbenika smo izhajali iz spoznanj, ki so se izoblikovala pri mnogoletnem delu na področju cepljenja, s pregledom obsežne literature, pri stalnem stiku z izvajalci cepljenja in ob rednih posvetovanjih doma in po svetu.

Učbenik vsebuje tudi navodila in priporočila, ki so namenjena izvajanju enovite dobre prakse cepljenja. Vključuje vsebine, potrebne v vsakdanji praksi, ki so oblikovane na podlagi pogostnih vprašanj strokovne in splošne javnosti.

Zaradi številnih cepiv, ki so pri nas v rabi, ni mogoče narediti podrobnejših navodil za posamezno cepljenje. Pred cepljenjem mora cepitelj vselej proučiti podatke, navedene v glavnih povzetkih posameznih cepiv (Summary Product Characteristics – SPC) o odmerjanju, načinu in mestu cepljenja, kontraindikacijah in neželenih učinkih, ki so objavljeni na spletnih straneh Evropske agencije za zdravila (European Medicine Agency – EMA) ali Javne Agencije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP).

Informacije in podatke iz navodil, priloženih k cepivom, je treba posredovati tudi cepljeni osebi.

Učbenik naj bi bil v pomoč cepiteljem pri pripravi na cepljenje in izboljšavam dobre prakse varnega cepljenja s končnim ciljem ohraniti in izboljšati kakovost cepljenja in precepljenost prebivalstva. Namenjen pa je tudi drugim strokovnjakom, ki se kakorkoli srečujejo s cepljenjem in bodo želeli obnoviti in posodobiti znanje na tem področju medicine.

Zahvaljujem se prim. Marjani Kuhar, prof. dr. Srečku Korenu in prof. dr. Vladimirju Kotniku za recenzijo rokopisa ter dobronamerne pripombe in predloge, profesorici Lidiji Kuharjevi za jezikovni pregled in tudi območnim koordinatorjem cepljenja na Zavodih za zdravstveno varstvo za njihov prispevek pri oblikovanju in uveljavljanju doktrine.

Tudi v prihodnje bo Inštitut za varovanje zdravja s sodelovanjem strokovnjakov različnih področij skrbel za pripravo nacionalnih smernic, priporočil in navodil za cepljenje.

Pobude in predlogi so zaželeni in jih, prosimo, pošljite na naslov: info@ivz-rs.si.

Alenka Kraigher
Nacionalna koordinatorica cepljenja

Pomen cepljenja

Alenka Kraigher
Alojz Ihan



Podatki kažejo, da so cepljenja prinesla ogromno zdravstveno korist tako posamezniku kot vsemu človeštvu. Zahvaljujoč cepljenju sedaj mnogih nalezljivih bolezni, zaradi katerih so ljudje nekoč hudo zbolevali, postali invalidi ali celo umirali, ne srečamo več.

Cilj cepljenja je zaščita pred zbolevanjem in s tem pred posledicami bolezni. Čeprav sodobna medicina v večini primerov takih bolezni zna preprečiti smrtni izid, pa so posledice zbolevanja (subjektivne težave, tveganje dolgotrajnih posledic bolezni, stroški zdravljenja) nesorazmerno velike v primerjavi s stroški in negativnimi učinki cepljenja. Zato mora biti vsako cepljenje dokazano koristno za dolgoročno zdravje cepljenega posameznika. Namen cepljenja pa je tudi vzpostavitev kolektivne odpornosti proti bolezni v vsej populaciji. Tako preprečimo širjenje povzročiteljev med prebivalstvom ali bolezni celo izkoreninimo. Pri tem je najpomembnejše doseči, da bo cepljenih na vsaki geografski enoti vsaj 95 odstotkov ciljne populacije. Kolektivna imunost ovira in omeji širjenje povzročiteljev in tako varuje pred okužbo tudi tiste, ki s cepljenjem še niso pridobili odpornosti ali se zaradi kontraindikacij in drugih razlogov niso cepili.

Cepljenje spada med največje uspehe v zgodovini medicine in hkrati tudi med največja upanja za medicino prihodnosti. Osnovna ideja cepljenja se je porodila iz opazovanja, da ljudje, ki so preboleli (in preživeli) nekatere kužne bolezni (npr. črne kozе, davico, ošpice, norice) pozneje niso več zboleli za enako boleznijo, čeprav so bili v stiku z okuženimi osebami. Že stoletja pred našim štetjem so Kitajci iz krast bolnikov s črnimi kozami izdelovali praške – cepiva, ki so jih vtirali v kožo zdravim ljudem, da bi jih zaščitili pred okužbo med epidemijami črnih koz. Danes delovanje takega 'cepiva' lahko pojasnimo, da so se virusi med sušenjem krast na soncu inaktivirali. Ko so potem mrtve viruse vtirli v kožo, je imunski sistem cepljenega človeka izdelal protivirusna protitelesa, ki so pozneje ščitila organizem ob vdoru živih virusov črnih koz.

V 18. stoletju je kitajska ideja o cepljenju proti črnim kozam prek Turčije prišla v Anglijo, vendar zaradi možnega nastanka bolezni pri pomanjkljivi inaktivaciji virusa, ni zaživela. V spremenjeni obliki je uporabo sorodnega, za ljudi nepatogenega virusa kravjih koz v prakso uspešno uvedel in opisal angleški zdravnik Edward Jenner že leta 1796. S sistematičnim cepljenem po vsem svetu je uspelo preprečiti okoli 2 milijona smrti na leto in dve stoletji po odkritju cepiva izkoreniniti črne kozе s planeta. Njihovo popolno odpravo je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) proglasila leta 1980.

Pomemben napredek v cepljenju je bil narejen tudi leta 1885, ko je Pasteur uporabil cepivo za zaščito pred steklino po izpostavitvi okužbi. Dečka, ki ga je ugriznil stekel pes, je cepil s cepivom, vzgojenim na celicah zajčje hrbtnjačče, ki se je pri psih že izkazalo za učinkovito.

Leta 1896 je Wright pri ljudeh preizkusil prvo mrtvo cepivo proti tifusu, Widal pa priporočil uporabo tritipnega cepiva proti tifusu in paratifusu A in B.

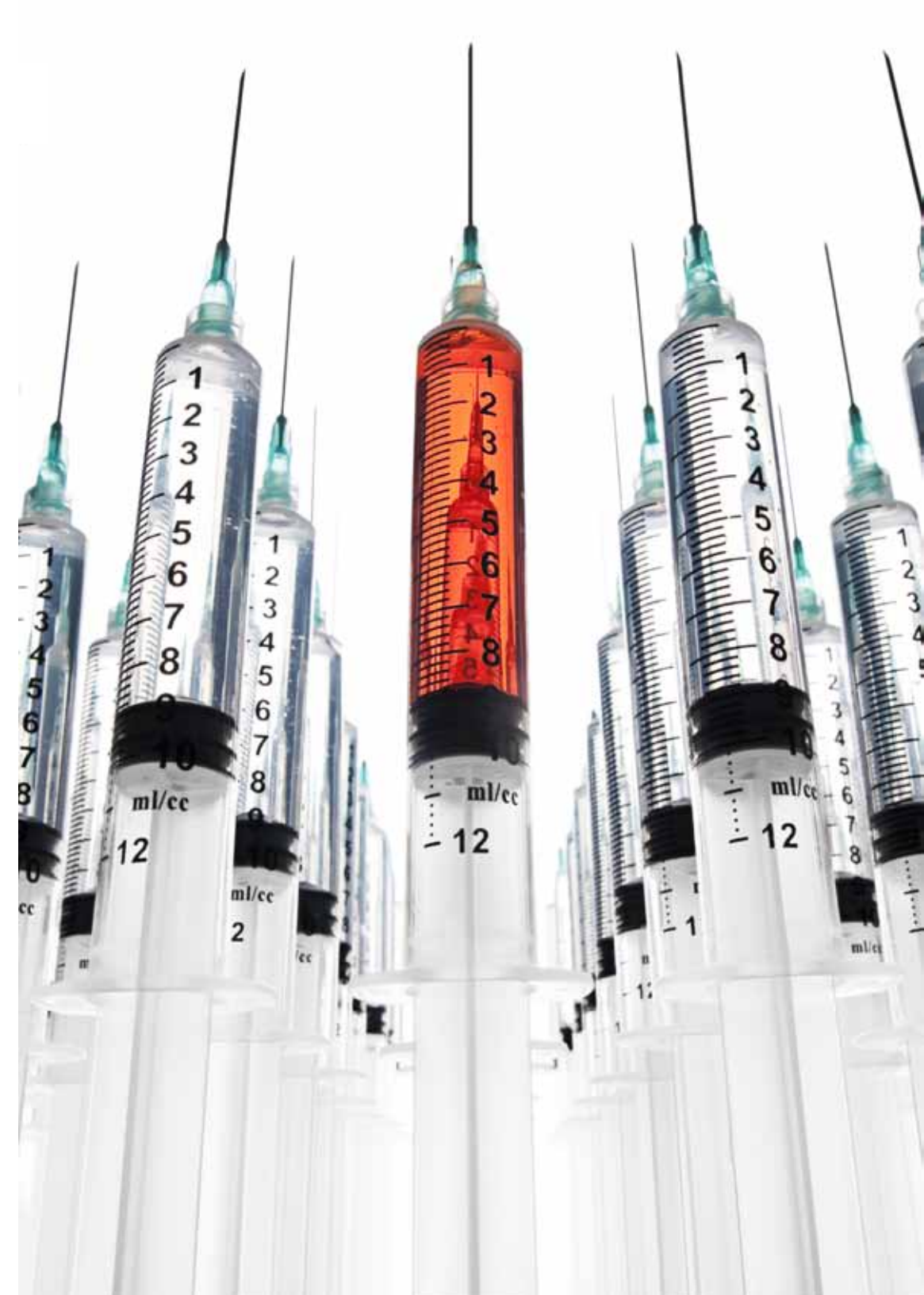
Koch je leta 1884 odkril bacil *Vibrio cholerae*, ki sta ga Ferran in pozneje Haffkine uporabila za živo cepivo proti kolери.

O prvih rezultatih s cepivom proti oslovskemu kašlju je Madsen poročal že leta 1923. Ramon je odkril difterični toksoid in nato še tetanusni toksoid, Calmette in Guerin pa cepivo proti tuberkulozi, ki so ga uporabljali za cepljenje, poimenovano tudi besežiranje (bacille Calmette-Guérin – BCG). Leta 1937 so izdelali cepivo proti gripi in proti rumeni mrzlici. Pozneje so ustvarili še mnoga cepiva, ob tem velja posebna zasluga Endersu, Wellerju in Robbinsu, ki jim je leta 1949 prvič uspelo vzgojiti viruse na tkivnih kulturah opičjih in človeških celic, kar je bil temelj za učinkovito zaščito proti virusnim boleznim. Tako sta nastala inaktivirano (Salk, 1954) in živo cepivo (Sabin, 1957) proti otroški paralizi. Za njima so odkrili še cepiva proti: ošpicam (Edmonston B. Enders, 1960, in nato še Schwarz), rdečkam (1962), mumpsu (1966), novo cepivo proti steklini (tokrat vzgojeno na humanih diploidnih celicah (1967), noricam (1973) in hepatitisu B (1976).

Razvoj je napredoval in tako smo dobili polisaharidna cepiva (polisaharidi sicer vzbudijo šibek in kratkotrajen protitelesni odziv) proti različnim meningokokom (Meningococcusu C leta 1968 in 1971, Meningococcusu A leta 1971), proti pnevmokoknim okužbam (1978) in cepivo proti Haemophilusu influenzae tipa b ter polisaharidno cepivo proti tifusu (1984). Učinkovitost teh cepiv (imunogenost in čas zaščite) so močno izboljšala konjugirana cepiva proti pnevmokoknim in meningokoknim okužbam. Z letom 2006 smo dobili cepivo proti humanim virusom papiloma (HPV).

Razvoj mikrobiologije, ki je za vsako infekcijsko bolezen skušala odkriti povzročitelja, je omogočil, da lahko za vsako nalezljivo bolezen pripravimo cepivo iz mrtvih mikrobov – povzročiteljev bolezni. Na žalost se je izkazalo, da protitelesa, ki nastanejo po cepljenju, uspešno preprečijo samo nekatere kužne bolezni. Pri nekaterih pa cepivo sicer povzroči nastanek protiteles, vendar ta ne zadoščajo za preprečitev bolezni. Za izdelavo takih, na prvi pogled »nemogočih cepiv« pa je potreben podroben študij patogeneze kužne bolezni in njenih povzročiteljev. Neredko se izkaže, da povzročitelj ni en sam ampak obstaja v številnih različicah (sevih), od katerih je vsak sev občutljiv na drugačen protitelesni odziv. Neredko se tudi izkaže, da se nekateri posamezniki bolj uspešno zoperstavijo kužni bolezni kot drugi. Iz takih odkritij je nato mogoče sestaviti pot za izdelavo cepiva, ki ga je zaradi narave kužne bolezni na prvi pogled nemogoče izdelati.

Proti mnogim nalezljivim boleznim zaenkrat še nimamo cepiv, potekajo pa raziskave novih metod za izdelavo cepiv. Po vsem svetu si znanstveniki tudi prizadevajo, da bi še izboljšali doslej poznana cepiva in naredili bolj učinkovita pri preprečevanju okužb, varnejša in bolj primerna za množično uporabo.



Cepljenje v Sloveniji

Alenka Kraigher



Cepljenje v Sloveniji sega v leto 1800, ko so uvedli cepljenje proti črnim kozam, ki ga niso prenehali niti v času svetovnih vojn. Z napredkom medicinskega znanja in razvoja proizvodnje cepiv se je z leti tudi pri nas cepljenje razvijalo. Cepljenju proti kozam so se pridružila nova. Tako smo v Sloveniji pred 2. svetovno vojno začeli že leta 1937 cepiti proti davici. Leta 1948 smo uvedli cepljenje proti tuberkulozi, nato še proti tetanusu (1951), oslovskemu kašlju (1959) in otroški paralizi (1957). Že leta 1968 smo predpisali obvezno cepljenje proti ošpicam, najprej z enim odmerkom. Leta 1972 pa smo deklice začeli cepiti proti rdečkam. Preprečevanje ošpic z dvema odmerkoma cepiva smo uvedli leta 1979, eno leto po začetku cepjenja proti mumpsu. Od 1990 je cepljenje proti rdečkam obvezno za dečke in deklice. Od leta 1998 cepimo otroke pred vstopom v šolo proti hepatitisu B, od leta 2000 pa je za vse otroke obvezno tudi cepljenje proti okužbam s hemofilusom influence tipa b (haemophilus influenzae tip b - Hib). Leta 2009 smo uvedli neobvezno cepljenje proti HPV za deklice v 6. razredu osnovne šole. V primeru indikacij cepimo še proti pnevmokoknim in meningokoknim okužbam, klopnemu meningoencefalitisu, steklini, rumeni mrzlici, tifusu, hepatitisu A in B ter noricam. Cepljenju je bila vselej namenjena velika pozornost in je imelo veliko prednost med preventivnimi programi.

Odločitve za uporabo cepiva temeljijo na rezultatih raziskav in izkušenj o koristih, ki jih cepljenje prinaša za posameznika in populacijo. Cepljenje pomeni poleg velikih koristi tudi določeno tveganje, četudi je izbrano cepivo varno in učinkovito. Možni so njegovi stranski pojavi, ki so ponavadi blage narave in hitro minejo. Stalno je treba presojati med tveganjem in koristjo. To je še toliko bolj potrebno, ker se zmanjšuje incidenca bolezni, proti katerim cepimo, in kadar se po cepljenju pojavijo hujše reakcije.

Danes sorazmerno velik delež cepljenih proti posameznim boleznim v Sloveniji zagotavlja ugodno stopnjo zaščite pred razširjanjem nalezljivih bolezni in varuje tudi redke necepljene. Vendar je treba proučiti razloge, zaradi katerih določene ciljne skupine niso bile cepljene in zanje poiskati načine za zagotovitev pravočasnega cepjenja, da se ne bi kopičila neimuna populacija, ki pomeni nenehno tveganje za razširitev bolezni.

Pomembno je, da otroka s cepljenjem zaščitimo pravočasno – bodisi v starosti, ko je njegov organizem sposoben vzpostaviti imunost po cepljenju, ali pred obdobjem, ko je njegova izpostavljenost povzročiteljem bolezni največja (na primer pred vključitvijo v otroško varstvo ali šolo).

Posebno pozornost je treba posvetiti pravočasnemu cepljenju otroka takoj, ko dopolni starost, ki je za cepljenje proti določeni bolezni predpisana. Kopičenje zamudnikov (nepravočasno cepljenih otrok) pomeni nevarnost zmanjšanja kolektivne imunosti, česar posledica bi bila ponoven pojav in širjenje nalezljive bolezni.

Pogosto so razlogi za zamudo pri cepljenju preširoke kontraindikacije, zlasti za cepljenje proti oslovskemu kašlju in ošpicam. Zaradi kopičenja neimune populacije sta se obe bolezni v zadnjem času v Evropi znova pojavili v epidemijski obliki.

V zadnjem času se srečujemo s povsem novimi težavami pri cepljenju otrok, ki jih pred leti pri nas sploh nismo poznali. Nekateri starši odklanjajo cepljenje zaradi drugačnih prepričanj, t življenjskega sloga in prehranjevanja. Obstajajo gibanja, ki odvrtačajo starše od cepljenja in jim ponujajo alternativne metode za vzpostavljanje imunosti.

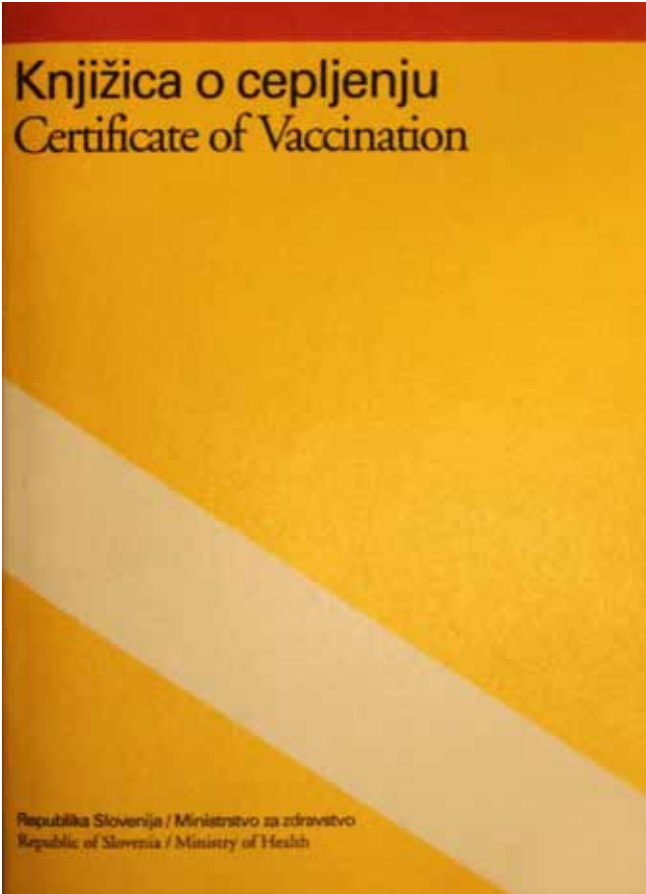
Zdravnikova naloga je, da se tem staršem še posebej posveti, da jih pouči in utemelji pomen, koristi in morebitna tveganja cepljenja. Dokler so nasprotovanja cepljenju redka in razpršena ter zajemajo ozek krog ljudi, ne pomenijo splošne nevarnosti. Zaznavanje takih pojavov in pravočasno ukrepanje sta nujni dejavnosti, da bi preprečili skrajnosti in nepopravljivo škodo na področju varovanja zdravlja. Nenehno moramo skrbeti za prosvetljevanje staršev in jim pogosto prikazovati rezultate cepljenja ter drugih strokovnih spoznanj o potrebnosti cepljenja. Zavedati se morajo možne nevarnosti, da bi se ponovno razširile nalezljive bolezni, če bi ukinili cepljenje. Smiselno je, da bodoče starše seznanimo o pomenu cepljenja, koristih in tveganjih že v šoli za starše.

Močno z dokazi podprto moramo spregovoriti tudi o neželenih učinkih, ker je njihova pričakovana pogostnost po cepljenju proti boleznim, ki se ne pojavljajo več, bolj opazna. Zaradi tega je treba vse pojave, pridružene cepljenju, vsakokrat pojasniti in presoditi o povezavi med njim in nastalim stanjem.

Področje cepljenja ureja Zakon o nalezljivih boleznih (uradno prečiščeno besedilo, Ur. l. RS, št. 33/2006), ki določa, da je v Sloveniji obvezno cepljenje proti: Hemophilusu influenzae tipa b, davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški paralizi, ošpicam, mumpsu, rdečkam in hepatitisu B. Če obstajajo določeni epidemiološki razlogi, pa še proti steklini, rumeni mrzlici, trebušnemu tifusu, klopnemu meningoencefalitisu, gripi, tuberkulozi in drugim nalezljivim boleznim.

Odločitev o tem, proti kateri nalezljivi bolezni je cepljenje obvezno, je odvisna od več razlogov: nalezljivosti, resnosti bolezni, pogostnosti zapletov, trajnih okvar, smrtnosti, učinkovitosti zdravljenja, dostopnosti varnih in učinkovitih cepiv in številnih drugih.

Obenem zakon določa tudi odškodninsko odgovornost, saj je pred leti ustavno sodišče v svoji sodbi o tem, da obvezno cepljenje ni v nasprotju z Ustavo Republike Slovenije, naši državi naložilo, naj zakonsko uredi tudi področje odškodninske odgovornosti za škodo, ki jo osebi povzroči obvezno cepljenje. Oseba, ki je zaradi obveznega cepljenja utrpela škodo na zdravju in se le-ta kaže z resnim in trajnim zmanjšanjem življenjskih funkcij, ima pravico do odškodnine. Odškodnina bo izplačana iz sredstev državnega proračuna. Višina odškodnin je določena v Zakonu o nalezljivih boleznih. Pri tem pa ni upoštevana škoda, ki nastane zaradi strokovne nepravilnosti pri opravljanju cepljenja ali je posledica neustrezne kakovosti cepiva. Postopek za pridobitev pravice do odškodnine se začne z vlogo, ki jo oškodovanec vložil na ministrstvu, pristojnem za zdravje. O pravici do odškodnine odloči zdravstveni minister v skladu s tem zakonom in na podlagi strokovnega mnenja Komisije za ugotavljanje vzročne zveze med obveznim cepljenjem in nastalo škodo ter mnenja invalidske komisije Zavoda za pokojninsko in invalidsko zavarovanje.



Knjižica o cepljenju
Certificate of Vaccination

Republika Slovenija / Ministrstvo za zdravstvo
Republic of Slovenia / Ministry of Health

Zasnova cepiv temelji na naravnem pojavu odpornosti po prvi okužbi

Alojz Ihan



Infekcijske bolezni, pri katerih so cepiva učinkovita, praviloma tudi že naravno delujejo tako, da za njimi ljudje zbolijo samo enkrat in potem nikoli več. To pomeni, da enkrat prebolela bolezen zaščiti pred ponovitvami iste okužbe. Značilno za take bolezni je, da se proti njim razvije učinkovit in razmeroma trajen imunski odziv. Zato zbolimo samo pri prvem stiku s povzročiteljem, ko imunski sistem še nima zadostnega števila specifičnih obrambnih celic. Po tednu ali dveh od okužbe se specifične imunске celice (limfociti T in B) v zadostni količini namnožijo v dolgoživeče spominske celice (spominske limfocite T in B). S svojim delovanjem (tvorbo protiteles in citotoksičnostjo) zamejijo bolezen, obenem pa namnoženi spominski limfociti ostanejo v telesu. Ob vsaki naslednji okužbi z enakim povzročiteljem že razmnoženi spominski limfociti takoj izdelajo zaščitno raven protiteles (v 4 do 7 dneh) in preprečijo nastanek bolezni po ponovnih okužbah. Takojšen odziv na ponovno okužbo imenujemo imunski spomin, ker se za razliko od prve okužbe zgodi brez zakasnitve. Nastanek imunskega spomina izrabljamo pri cepljenju tako, da človeku lahko prihranimo klinične težave prve okužbe, če v njegovo telo vnesemo povzročitelja (oslabljenega, mrtvega ali delno razgrajenega v obliki nekaterih njegovih molekul), ki ne more povzročiti bolezni, zmore pa spodbuditi imunski odziv in nastanek spominskih limfocitov. Cepljenje je zato podobna zaščita pred okužbami kot že prebolela bolezen.

S cepivi na nenevaren način posnemamo okužbo in izrabimo naravno zmožnost človeškega imunskega sistema, ki ob vdoru tujka v organizem spodbudi imunске celice, da v tednu ali dveh izdelajo protitelesa, ki potem uničijo vsiljivce. Na žalost je število infekcijskih bolezni z naravnim pojavom enkratnega zbolevanja in posledične trajne odpornosti omejeno. Pri mnogih boleznih prva okužba ne zaščiti pred ponovnimi, zato pri njih poskusi izdelave cepiva nimajo dobrih obetov. V tovrstno skupino spada vrsta izredno obremenjujočih bolezni, na primer malarija, sezonske okužbe dihal in aids. Zato je izdelava njihovih cepiv svojevrsten izziv za raziskovalce, saj bi morala biti cepiva na nek način 'pametnejša od narave'. Želje po izdelavi tovrstnih 'inovativnih' cepiv so sicer številne, a je v zadnjih letih zares uspelo le proizvajalcem cepiva proti humanemu virusu papiloma (HPV), ki povzroča raka na materničnem vratu. V tem primeru je k uspehu pripomogla fiziološka posebnost okužbe s tem virusom, ker le-ta namreč ni zmožen okužiti vrhnjih plasti epitelija, ampak le njegove globlje ležeče bazalne celice, do katerih mora virus prej 'pripotovati' skozi sluz in epitelijske poškodbe. Pri naravni okužbi virusi do tarčnih celic potujejo hitreje, kot lahko nastanejo protitelesa, zato virus 'prehiti' imunost in v globini sluznice povzroči celično okužbo, ki je nato protitelesa ne morejo več odpraviti. Pri cepljenih deklicah, ki še niso imele spolnih odnosov, nastanejo protitelesa v sluzi že pred prvo okužbo s HPV, ki med poznejšimi stiki s temi virusi preprečijo njihovo potovanje do tarčnih celic v globino epitelija.

Priporočena literatura:

Understanding Vaccines What They Are They Work .U.S. Department of health and human services National Institutes of Health National Institute of Allergy and Infectious Diseases, July 2003.

Spier RE. Perception of risk of vaccine adverse events: a historical perspective. *Vaccine* 2001;20:S78-84.

Yash Paul. Herd immunity and herd protection. *Vaccine* 22 (2004) 301–302.

Atkinson W,Wolfe C, Humiston S, et al. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 6 ed.Atlanta, GA: Training and Education Branch, National Immunization Program, CDC; 2000.

Angus Dawson The Determination of »best interests« in relation to childhood vaccinations. *Bioethics* Volume 19 Number 2 2005. USA.

Cooper LZ, Larson HJ, Katz SL. Protecting public trust in immunization. *Pediatrics* 2008;122:149–53.

Fredrickson DD, Davis RC, Bocchini JA. Explaining the risks and benefits of vaccines to parents. *Pediatr Ann* 2001;30:400–6.

Leask J,ChapmanC,Have P, Burgess M.What maintains parental support of vaccination when challenged by anti-vaccination messages? A qualitative study.*Vaccine* 2006;24:7238–45.

CEPITELJEM V VEDNOST

Izvajalci cepljenja imajo naslednje dolžnosti in naloge:

- *Prevzamejo odgovornost za varno cepljenje.*
- *Program morajo izpeljati v predpisanem obsegu, da zagotovijo posameznikovo in kolektivno zaščito. V ta namen morajo vzpostaviti dobro povezavo z območnim koordinatorjem cepljenja in drugimi službami (patronaža, varstvo žensk, socialna služba...).*
- *Pri vsakem obisku izbranega zdravnika, pred nastopom dela in tudi pri sprejemu v bolnišnico morajo pregledati dokumentacijo in preveriti, ali je oseba prejela vsa predpisana cepljenja v potrebnih odmerkih, ter čimprej opraviti manjkajoča glede na starost in zdravstveno stanje.*
- *S pregledovanjem dokumentacije morajo ugotavljati delež cepljene ciljne populacije.*
- *Aktivno morajo poiskati obveznike za cepljenje, zlasti zamudnike, in poskrbeti, da so pravočasno povabljeni na cepljenje.*
- *Njihova domena so tudi: poučevanje o pomenu cepljenja, koristih in tveganjih, posredovanje pisnih informacij, zlasti gradiv, ki jih pripravi Inštitut za varovanje zdravja in odgovori na vprašanja.*
- *Cepljenje morajo izvesti v skladu z najboljšo prakso varnega cepljenja.*
- *Izdati morajo potrdilo o cepljenju (Knjižico o cepljenju), vpisati vse podatke v osebni karton in na predpisan način in v roku poročati o cepljenju.*
- *Opozoriti otrokove starše ali osebo, ki jo cepijo, o možnih neželenih pojavih po cepljenju.*
- *Čimprej sporočiti ugotovljen neželeni učinek v Register stranskih pojavov po cepljenju na Inštitut za varovanje zdravja. Sporočanje je pisno na ustreznem obrazcu. Če pride do resnejšega stranskega pojava, ko je potrebno bolnišnično zdravljenje ali gre za resno poslabšanje zdravja, morajo takoj, še pred pisnim sporočilom, obvestiti Register tudi po telefonu.*
- *Med izvajanjem cepljenja morajo ves čas upoštevati pogoje hladne verige in dobre skladiščne prakse ter kot dober gospodar skrbeti za cepivo.*
- *Upoštevati morajo dobro prakso varnega cepljenja, kot jo določa protokol standardiziranega postopka cepljenja, ki vključuje kontraindikacije, postopek pred cepljenjem in po njem, izvedbo cepljenja in zaznavanja neželenih učinkov ter o vsem poročati.*
- *Poskrbeti, da je cepilna ekipa usposobljena za ukrepanje pri morebitnih takojšnjih zapletih po cepljenju.*
- *Skrbeti za neprekinjeno izpopolnjevanje znanja in veščin cepilne ekipe in se najmanj enkrat letno udeležiti strokovnih posvetov ali učnih delavnic, ki jih organizirajo Inštitut za varovanje zdravja in območni Zavodi za zdravstveno varstvo ter sekcije Slovenskega zdravniškega društva.*
- *Upoštevati morajo najnovejša spoznanja o lastnostih cepiv, navodila o ravnanju s cepivi in tehnikah cepljenja ter spremljati dosegljivo literaturo s tega področja, pa tudi navodila iz povzetkov glavnih značilnosti zdravila (SPC) in slediti nacionalnim strokovnim navodilom in priporočilom, ki jih pripravi Inštitut za varovanje zdravja.*

1. Cepiva

Staša Javornik



Cepiva so visoko regulirani celostni biološki pripravki, namenjeni za učinkovito in varno ustvarjanje zaščitnega imunskega odziva na okužbo (aktivna imunost). Cepiva se med postopkom registracije posebej skrbno presoja z vidika učinkovanja, neželenih učinkov, pa tudi delovanja na posebne skupine ljudi, pri katerih v času cepljenja morda še ne vemo za njihove zdravstvene posebnosti, ki bi lahko vplivale na potek, učinkovitost in varnost cepljenja. Cepiva delimo po tem, na kakšen način je pripravljen vsebujoči antigen (to je učinkovina ali snov, ki sproži imunski odziv) in proti koliko povzročiteljem sočasno deluje posamezno cepivo.

Cepiva so biološka zdravila. Razvrščena so v skupino ogrožajočih zdravil, kamor sodijo tudi imunski serumi, imunoglobulini, krvni pripravki in radiofarmaceutski izdelki.

Cepiva so lahko:

monovalentna, ki ustvarijo imunost proti določenemu antigenu oziroma mikroorganizmu, in polivalentna, ki omogočajo imunost proti več antigenom oziroma mikroorganizmom.

Zaščita s cepljenjem je dvojna:

Tip cepljenja	Imunost pridobljena
PASIVNA	- s prehodom materinih protiteles, - z vnosom imunoglobulinov, ki zagotavljajo takojšno zaščito;
AKTIVNA	- z naravno okužbo, - z vnosom cepiva, ko v telo vnesemo bakterijske toksine ali povzročitelja (oslabljenega, mrtvega ali zgolj v obliki nekaterih njegovih antigenskih molekul).

1.1. Vrste cepiv

Živa, oslabljena (atenuirana) cepiva

Živa cepiva vsebujejo oslabljene mikrobe (bakterije, viruse), kultivirane ali obdelane (selektionirane, genotipsko spremenjene) na način, da izgubijo virulenco, a obdržijo zmožnost razmnoževanja v gostitelju.

Živa cepiva se v organizmu razmnožujejo enako kot patogeni mikrobi, zato spodbudijo nastanek dolgotrajnega in močnega imunskega odziva.

Mrtva (inaktivirana) cepiva

Patogene mikrobe (bakterije, viruse) inaktiviramo z vročino ali s kemičnimi snovmi (npr. formaldehidom, β -propiolaktonom). Mikroorganizme lahko inaktiviramo tudi z razgraditvijo z ustreznim detergentom.

V nasprotju z atenuiranimi cepivi, pri katerih navadno zadostuje za dolgotrajno imunost samo en odmerek, je treba mrtva cepiva dajati večkrat, da se vzdržuje imunost.

Cepiva iz očiščenih delov mikroorganizmov (»subunit« cepiva)

Sestavljena so lahko iz očiščenih (običajno površinskih) mikrobnih antigenov (glikoproteinov ali polisaharidov). Površinske antigene večine mikroorganizmov imunski sistem najprej spozna in se odzove nanje.

Tradicionalno „čiščenje“ poteka s proteinsko tehnologijo (adsorpcijske in afinitetne kolone). Čiščenje in oblikovanje primernih antigenov lahko poteka tudi z gensko tehnologijo v mikrobih (bakterija *E. coli*, kvasovka *Saccharomyces cerevisiae*) – rekombinantna cepiva - Genski zapis za želeno proteinsko podenoto vstavimo v izbrani vektor.

Antigene je z gensko tehnologijo mogoče oblikovati v nove, bolj imunogene kombinacije molekul napr. polisaharidni antigen povezati (konjugirati) s proteinom (konjugirano cepivo).

V konjugiranih cepivih je polisaharid kovalentno vezan na proteinski nosilec. Konjugat protein-polisaharid je veliko bolj imunogen kot sam polisaharid.

Toksoidi

Bakterijske toksine lahko spremenimo v neškodljive, ne da bi izgubili imunogenost. Če jih obdelamo s primerno koncentracijo formaldehida, toksini izgubijo toksičnost, vendar zadržijo imunogenost. Tako spremenjenim toksinom pravimo toksoidi ali anatoksini.

1.2. Sestava cepiv

Tako kot vsa druga zdravila tudi cepiva sestavljajo zdravilne učinkovine in pomožne snovi.

Zdravilna učinkovina

Zdravilna učinkovina (antigen) je lahko preprosta homogena biomolekula (npr. iz vrst peptidov, proteinov, polisaharidov ...) ali kompleksna struktura, kot so inaktivirani ali oslabljeni mikroorganizmi ali njihovi delci.

Pomožne snovi

Pomožne snovi so nosilci fizikalno-kemičnih lastnosti, ki podpirajo terapevtski učinek cepiva in prispevajo k njegovemu boljšemu prenašanju. Mednje spadajo:

- *Adjuvansi* povečajo imunski odgovor na dano cepivo. Z dodatkom adjuvansov lahko zmanjšamo vsebovano koncentracijo antigena, pri čemer dosežemo enak zaščitni učinek. Kot klasične adjuvance uporabljajo aluminijeve spojine (aluminijev hidroksid, aluminijev fosfat), v novejših cepivih so adjuvansi agonisti receptorjev TLR.

- *Konzervansi* zmanjšujejo možnost onesnaženosti, kar je posebej pomembno pri pakiranjih več odmerkov cepiv. Za konzervanse uporabljajo 2-fenoksietanol, tiomersal in druge.
- *Stabilizatorji* (na primer magnezijev klorid, sladkorji, aminokisljine, albumini, želatina ...) ohranjajo učinkovitost cepiva.
- *Tenzidi* preprečujejo agregacijo (Tween, polisorbitat ...)
- *Antioksidanti* (askorbinska kislina ...).
- *Soli* za uravnavanje pH (kot so fosfatni pufri ...).
- *Voda* za injekcije

Med proizvodnjo nekaterih cepiv vstopajo v postopek tudi antibiotiki (gentamicin, neomicin), formaldehid in lateks, ki pa praviloma ostanejo v cepivu le v sledovih.

Cepiva so v obliki raztopine, suspenzije ali v liofilizirani obliki. Oblika je odvisna od njihovih fizikalnih in bioloških lastnosti.

1.3. Specifični imunoglobulini

Specifični imunoglobulini so pri nas na voljo za zaščito pred tetanusom, hepatitisom B, steklino in noricami.

Specifične imunoglobuline pridobivajo iz plazme dajalcev, ki:

- okrevajo po določeni bolezni,
- so bili nedavno cepljeni proti določeni bolezni,
- imajo dovolj veliko koncentracijo protiteles (po presejalnem testiranju).

Tabela 1: Bolezni in cepiva za zaščito proti njim

BOLEZEN	CEPIVO / SPECIFIČNI IMUNOGLOBULINI
DAVICA	Cepivo proti davici, adsorbirano Mešano cepivo proti davici in tetanusu, adsorbirano Mešano cepivo proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (acelularno) adsorbirano Mešano cepivo proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju (acelularno), otroški ohromelosti (inaktivirano) in hemofilusu influence tipa b (konjugirano), adsorbirano
GRIPA	Cepivo proti gripi je prečiščen antigen virusa influence
HEPATITIS TIPA A	Cepivo proti hepatitisu tipa A z inaktiviranimi virusi, adsorbirano Cepivo proti hepatitisu tipa A (inaktivirano) in hepatitisu tipa B (rekombinantno), adsorbirano

HEPATITIS TIPA B	Cepivo proti hepatitisu tipa B, rekombinantno Cepivo proti hepatitisu tipa A (inaktivirano) in hepatitisu tipa B (rekombinantno), adsorbirano, Humani imunoglobulin proti hepatitisu tipa B
KLOPNI MENINGO- ENCEFALITIS	Cepivo proti klopnemu meningoencefalitisu z inaktiviranimi virusi
MENINGOKOKNE OKUŽBE	Štirivalentno cepivo proti meningokokom s prečiščenimi polisaharidnimi antigeni (skupine A, C, W ₁₃₅ in Y) Cepivo proti meningokokom tipa C s prečiščenimi in vezanimi polisaharidnimi antigeni
MUMPS	Mešano cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam z oslavljenimi virusi
NORICE	Cepivo proti noricam z oslavljenimi virusi
OKUŽBE S HAEMOPHILUSOM INFLUENZAE TIPA B (Hib)	Cepivo proti Haemophilusu influenzae tipa b konjugirano Mešano cepivo proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju (acelularno), otroški ohromelosti (inaktivirano) in Haemophilusu influenzae tipa b (konjugirano), adsorbirano
OKUŽBE S HUMANIMI PAPILOMA VIRUSI (HPV)	Adsorbirano rekombinantno cepivo proti humanim virusom papiloma (tipom 6, 11, 16 in 18) Adsorbirano rekombinantno cepivo proti humanim virusom papiloma (tipom 16 in 18)
OSLOVSKI KAŠELJ	Mešano cepivo proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (acelularno), adsorbirano Mešano cepivo proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju (acelularno), otroški ohromelosti (inaktivirano) in Haemophilusu influenzae tipa b (konjugirano), adsorbirano
OKUŽBE Z RESPIRATORNIM SINCICIJSKIM VIRUSOM (RSV)	Palivizumab (humana monoklonska protitelesa proti respiratornemu sincicijskemu virusu – RSV)
OŠPICE	Cepivo proti ošpicam z oslavljenimi virusi Mešano cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam z oslavljenimi virusi

OTROŠKA PARALIZA	Trivalentno cepivo proti otroški ohromelosti z inaktiviranimi virusi Mešano cepivo proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju (acelularno), otroški ohromelosti (inaktivirano) in Haemophilus influenzae tipa b (konjugirano), adsorbirano
PNEVMOKOKNE OKUŽBE	Cepivo proti pnevmokokom s prečiščenimi polisaharidnimi antigeni Cepivo proti pnevmokokom s prečiščenimi in vezanimi polisaharidnimi antigeni
RDEČKE	Cepivo proti rdečkam z oslavljenimi virusi Mešano cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam z oslavljenimi virusi
ROTAVIRUSNE OKUŽBE	Cepivo proti rotavirusom z oslavljenimi virusi
RUMENA MRZLICA	Cepivo proti rumeni mrzlici z oslavljenimi virusi
STEKLINA	Cepivo proti steklini z inaktiviranimi virusi Humani imunoglobulin proti steklini
TETANUS	Cepivo proti tetanusu, adsorbirano Mešano cepivo proti davici in tetanusu, adsorbirano Mešano cepivo proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (acelularno), adsorbirano Mešano cepivo proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju (acelularno), otroški ohromelosti (inaktivirano) in hemofilusu influence tipa b (konjugirano), adsorbirano Humani imunoglobulin proti tetanusu
TIFUS	Cepivo proti tifusu s prečiščenimi polisaharidnimi antigeni
TUBERKULOZA (BCG)	Cepivo proti tuberkulozi z oslavljenimi bakterijami

Cepljenje s cepivom, ki ga osebno prinesejo bolniki ali zdravniki ali razdelijo zastopniki proizvajalcev, ni dovoljeno.

Priporočena literatura:

World Health Organization. Vaccine safety net.

URL: http://www.who.int/immunization_safety/safety_quality/vaccine_safety_websites/en/.

Paul A. Offit. Thimerosal and Vaccines — A Cautionary Tale. *N Engl J Med* 2007. 357(13); 1278-9.

Thiomersal as a vaccine preservative. *Wkly Epidemiol Rec* 2000; 2: 12-16.

Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, November 2008 – conclusions and Recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 1-2, 1–16
URL: <http://www.who.int/wer>

GACVS. Bi-annual meeting reports, including summary lists of the topics discussed and full text details, can be found at http://www.who.int/vaccine_safety/reports/en/

I.4. Kako delujejo cepiva in imunost

Alojz Ihan

Okužba (infekcija) je proces, pri katerem mikrobi (na primer bakterije) vdrejo v telo, kjer se razmnožujejo. Posledica je moteno in nato tudi okvarjeno delovanje tkiv in organov, čemur sledi razvoj bolezenskih znakov. Zato vsi večcelični organizmi preprečujejo vdiranje mikrobov v notranjost tkiv in organov. Organizem ima proti mikrobom različne obrambne mehanizme: fizikalne in kemične pregrade, kot so koža, sluznice in njihovi protimikrobni sestavi (na primer želodčna kislina, zaklopke v mehurju, črevesna peristaltika, sluz in ciliarni prenos v dihalih). Vendar so nekatere (patogene) vrste mikrobov razvile načine (tvorbo toksinov, encimov), da kljub pregradam vdirajo v organizem. Zato imajo vsi kompleksni organizmi razvit imunski sistem. Sestavljajo ga celice, tkiva in organi, ki skrbijo za uničevanje in odstranjevanje mikrobov, kadar skozi pregrade (kožo, sluznice) vdrejo v notranjost organizma. Čeprav je delovanje imunskega sistema zapleteno, je njegova osnovna naloga preprosta: prepoznati mora tujek, mobilizirati obrambne celice in ustvariti ustrezno vrsto imunskega odziva, ki ga bo uspešno odstranil. Pri tem morajo biti imunski odzivi ustrezne vrste in ustreznega obsega glede na naravo tujka (bakterije, viruse, parazite, glive), pa tudi primerni za mesto okužbe (kožo, sluznico, notranje organe) in njeno obsežnost (lokalna ali sistemska okužba). Zlasti pomembno je, da so imunski odzivi in posledično vnetje uravnavani tako, da organizmu ne povzročajo pretirane škode. Namen imunskega odziva je preživetje organizma, ne pa uničenje tujka za vsako ceno.

Osrednja značilnost imunskega sistema je njegova zmožnost razlikovanja med lastnimi molekulami (proizvodi 'lastnega' genoma) in tujim molekulami. V imunskih tkivih in organih imunske celice prepoznajo tuje molekule, ki so potencialno sestavni deli mikrobov. Prepoznanju tujka sledi organizacija določene vrste imunskega odziva, katerega namen je uničenje in odstranitev tujka iz organizma. Med evolucijo so se razvile različne vrste imunskih celic in imunskih odzivov, ki se medsebojno razlikujejo predvsem po mehanizmih, s katerimi sprožijo odstranitev tujkov. Način uničevanja bakterij je namreč drugačen kot za odstranjevanje virusov ali parazitov. Poznamo različne vrste imunskih odzivov, ki jih klinično opazimo kot raznolike vnetne odzive (ali alergije, kadar gre za patologijo). V vsakem primeru pa mora biti ob okužbi imunski odziv po eni strani dovolj učinkovit, da ustavi okužbo, po drugi strani pa dovolj natančno uravnavan, da vnetje povzroči čim manjšo škodo in čim manj časa moti normalno delovanje organizma. Zato v nekaterih tkivih (prebavna sluznica, jetra, možgani, očesno zrklo), kjer bi vnetje izrazito ogrozilo organizem, navzočnost tujkov praviloma sproži nastanek nevnetnih imunskih odzivov (napr. protiteles IgA) ali celo tolerančnih imunskih odzivov (napr. nastanek regulatornih limfocitov T). Podobno se zgodi tudi v primerih, ko v telo pride velika količina tujkov.

1.4.1. Imunski odziv po vnosu živih in mrtvih cepiv

Živa cepiva, pretežno virusna, vsebujejo mikrobo, ki se lahko razmnožujejo, vendar imajo inaktivirane ali odstranjene patogene gene. Ker so mikrobi živi, vsebujejo poleg antigenskih molekul tudi take, ki se vežejo na makrofagne receptorje PRR («Pattern Recognition Receptors», kot so na primer virusna RNK, bakterijski LPS ali glivni manan. Prav cepljenje z živimi virusi izredno učinkovito aktivira imunski odziv. Vbrizganju namreč sledi razsoj virusa po krvi, ki je podoben drugi fazi naravne virusne okužbe, ko virus po razmnoževanju na mestu okužbe (skozi sluznico) vdre v kri. Cepljeni živi virus pride z raznosom po telesu v stik z makrofagi in dendritičnimi celicami, ki prepoznajo virusne delce z receptorji PRR. Ker se to dogaja hkrati mnogokje po organizmu, je imunski odziv na živo virusno cepivo zelo močan, zato so tudi koncentracije zaščitnih protiteles IgG navadno dovolj velike, da pridejo iz krvi tudi v sluz (prebavil, dihal) in preprečujejo naselitev povzročitelja (sterilizacijska imunost). Zaradi razsoja živega virusnega cepiva po organizmu ni preveč pomembno niti mesto vnosa cepiva, saj je intramuskularno cepljenje enako učinkovito kot podkožno.

V nasprotju z živimi ostanejo mrtva cepiva na mestu vnosa in še to razmeroma kratek čas. Zato je mesto vnosa važno za učinkovanje cepiva. Ker je v koži zelo veliko dendritičnih celic, ki so ključne za prenos antigena do bezgavk, zadošča pri intradermalnem cepljenju za aktivacijo imunskega odziva manj antigena (tudi do 10-krat manj) kot pri podkožnem cepljenju. Njegova slabost pa je, da kožne dendritične celice vzbudijo predvsem celični (Th1) imunski odziv, manj pa nastanek protiteles (Th2 odziv). Dendritičnih celic je tudi razmeroma veliko v mišicah, pri čemer njihovo usmerjanje imunskega odziva ni vnaprej določeno v smeri citotoksične (Th1) imunosti. Ker je z dodatkom ustreznega adjuvansa v cepivo imunski odziv pri intramuskularnem cepljenju mogoče zanesljivo usmeriti v nastajanje protiteles, uporabljamo cepljenje v mišico za večino mrtvih cepiv. V maščevju je malo dendritičnih celic, zato pri slabo imunogenih cepivih ni priporočljivo podkožno dajanje, oziroma je pri manj odzivnih ljudeh priporočljivo s podkožnega preiti na mišični vnos (na primer pri cepljenju dializnih ali neodzivnih bolnikov na cepljenje proti hepatitisu B).

Mrtva cepiva izzovejo nastanek dovolj velikih koncentracij protiteles v krvi in medceličnih prostorih, da lahko preprečijo širitev mikrobov po organizmu, zato se klinična bolezen praviloma ne razvije. Toda mrtvim cepivom v nasprotju z živimi navadno ne uspe izzvati tvorjenja tako velike količine protiteles, da bi nastale tudi zaščitne koncentracije IgG v sluzi, ki bi preprečile sluznično kolonizacijo s patogeni. V tem primeru lahko postane cepljeni človek prenašalec okužbe (vektor), čeprav sam ne zbolí. Seveda je kljub temu prenašalec mnogo manjše jakosti, kot bi bil v primeru sistemske okužbe in bolezni.

Današnja cepiva zato omogočajo zaščito, ker ustvarijo dovolj velike koncentracije zaščitnih protiteles IgG v krvi. Protitelesa v krvi je namreč mogoče razmeroma enostavno izmeriti, zato so njihove meritve poglaviti parameter pri razvoju in dokazovanju učinkovitosti cepiv. Učinke celične imunosti je zaradi heterogenosti molekul MHC («Mean Histokompatibilnostni Komplex» - molekule poglavitnega kompleksa tkivne skladnosti) v populaciji zelo težko

standardizirano meriti, zato proizvajalci cepiv testov celične imunosti praviloma ne navajajo v dokumentaciji za pridobitev registracije cepiva. Celice, ki omogočajo celično (citotoksično) imunost, se tudi ne prenašajo z enega človeka na drugega (transplantacijska reakcija!), zato je izdelava preparatov »celičnih cepiv« v praksi težko izvedljiva. Zaščitna protitelesa, ki po cepljenju nastanejo v enem organizmu, pa je mogoče enostavno, z odvzemom krvi, pridobiti in jih uporabiti za zaščito drugega organizma (pasivno cepljenje). S skoraj vsemi današnjimi cepivi je na tak način mogoče zaščititi pred boleznijo še necepljeni organizem. To je hkrati tudi dokaz, da cepivo deluje zaradi spodbude tvorjenja zaščitnih protiteles v krvi. Med današnjimi cepivi je protituberkulozno edina izjema, ko prenos protiteles v drug, necepljeni organizem, ne zaščiti pred boleznijo v zadostni meri kot aktivna imunizacija. To je dokaz, da pri zaščiti proti tuberkulozi nimajo glavne vloge protitelesa, temveč ga ima citotoksični imunski odziv (limfociti T). Res pa je, da je tudi pri večini drugih cepiv zaščita pred okužbo večja, zlasti dolgotrajnejša, ob aktivni imunizaciji (ko se razvije tudi odziv limfocitov T) kot zgolj pasivnem vnosu protiteles. To tudi pojasnjuje nekatere primere dolgotrajne zaščite po cepljenju, ki traja kljub izginotju protiteles; primer je zaščita proti oslovskemu kašlju, ki jo verjetno omogočajo limfociti T. Tudi cepljenje šestmesečnih dojenčkov proti ošpicam pogosto ne vzbudi nastanka protiteles; razlog je lahko nezrelost imunskega sistema ali inaktivacija cepilnih antigenov z materinimi protitelesi, ki jih pred rojstvom dobi prek placente. Vendar kljub temu cepljeni dojenčki ne zbolijo za hujšimi oblikami ošpic, verjetno zaradi nastanka spominskih limfocitov T.

Med zanimivimi mesti za uporabo mrtvih cepiv, ki bi močno olajšala logistiko cepljenja, je zlasti možnost vnosa mrtvih cepiv skozi sluznico. Na žalost imajo sluznice veliko mehanizmov, ki preprečujejo imunogenost – od intenzivnega razgrajevanja in čiščenja antigenov do usmerjanja imunskega odziva v tolerančni odziv. Zato je sluzničnim cepivom treba dodajati veliko adjuvansov, kar pa lahko povzroči tudi več stranskih učinkov zaradi cepljenja (na primer paralizo facialisa po sluzničnem cepljenju proti gripi).

Za lažjo logistiko cepljenja in manj stranskih učinkov (zlasti preobčutljivostnih reakcij tipa 2, 3 in 4, ki se pogosteje pojavljajo po večkratnih vbrizganjih enake snovi v cepilnem pripravku, na primer enakega adjuvansa) je zanimiva možnost hkratna uporaba več cepiv. Zlasti pri mrtvih cepivih interferenca med njimi ni vprašljiva, saj mrtva cepiva z mesta cepljenja 'odnesejo' makrofagi in dendritične celice v lokalne bezgavke. Ker se odziv ne prenese v istovrstne bezgavke druge polovice telesa, hkratno dajanje več mrtvih cepiv na različna mesta (na primer v levo in desno ramo) zanesljivo ne interferira. Vsako mrtvo cepivo navadno potrebuje svojo formulacijo adjuvansov, katerih namen je lokalno zadrževanje vsebovanih antigenov (adsorpcija) in aktivacija makrofagov in dendritičnih celic (prek receptorjev PRR) ter njihova ustrezno usmeritev v zaželeno vrsto imunskega odziva.

Priporočena literatura:

Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245–52.

Luster AD. The role of chemokines in linking innate and adaptive immunity. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 129–35.

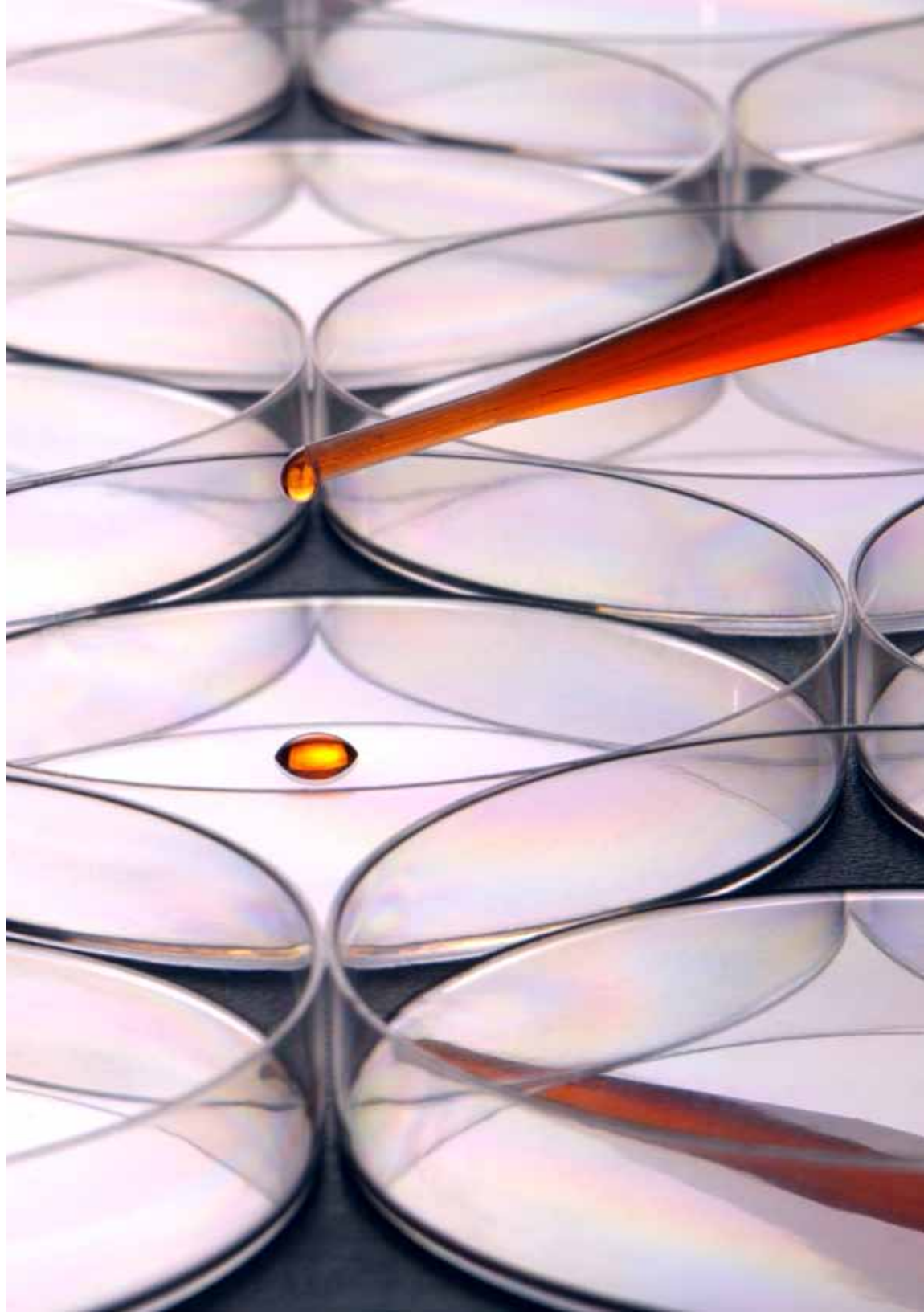
Lu P, Wang YL, Linsley PS. Regulation of self-tolerance by CD80/CD86 interactions. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 858–62.

Palucka AK, Laupeze B, Asford C, et al. Immunotherapy via dendritic cells. *Adv Exp Med Biol* 560:105–114, 2005.

Hoebe K, Janssen E, Beutler B. The interface between innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 5:971–974, 2004.

Barton GM, Medzhitov R. Toll-like receptors and their ligands. *Curr Top Microbiol Immunol* 270:81–92, 2002.

Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol* 5:987–995, 2004.



2. Organizacija cepljenja

Alenka Kraigher
Maja Sevljak Jurjevec



Temeljni standardi za organizirano izvajanje cepljenja:

- izpolnjevati in upoštevati je potrebno vse predpisane standarde o poteku cepljenja, strokovni usposobljenosti osebja, delovnih metodah, opreми in prostorih;
- z odgovornostjo poskrbeti za dobro prakso varnega cepljenja in zagotoviti ustrezen delež cepljenih ciljnih skupin prebivalstva;
- poskrbeti za nenehno strokovno izpopolnjevanje cepilnega tima;
- cepljenje izvaja zdravnik, z njegovo vednostjo in po njegovem naročilu pa lahko tudi medicinska sestra;
- cepilni tim mora biti usposobljen za ukrepanje v primeru nenadnih zapletov po cepljenju;
- spremljati in upoštevati je potrebno najnovejša dognanja o cepivih, tehnikah dajanja, proučiti navodila proizvajalcev cepiv, spremljati dosegljivo literaturo na področju cepljenja, se udeleževati učnih delavnic in strokovnih sestankov ter upoštevati strokovna navodila in priporočila, ki jih pripravi IVZ.

Pri organizaciji in izvedbi cepljenja je treba upoštevati tudi naslednje:

- v zdravstvenem zavodu ali pri zasebnem zdravniku, ki opravlja cepljenje, mora biti zagotovljena stalna možnost cepljenja;
- organizacija dela v ambulantah za cepljenje mora zagotavljati hitro obravnavo in preprečiti nepotrebno čakanje ter ločiti predvsem mešanje bolnih otrok z zdravimi, ki so prišli na cepljenje.

2.1. Posvetovalna skupina za cepljenje pri Inštitutu za varovanje zdravja

Zaradi uveljavitve kriterijev pri uvajanju novih cepljenj in uvedbe drugih strokovnih odločitev se je pokazala potreba po sodelovanju številnih strokovnjakov na področju cepljenja. Posebna strokovna skupina, imenovana Posvetovalna skupina za cepljenje (PSC), deluje kot posvetovalno telo Inštituta za varovanje zdravja pri različnih strokovnih in strateških odločitvah na področju bolezni, ki jih preprečujemo s cepljenjem, ter o cepivih in programu cepljenja.

Vloga in naloge IVZ na področju cepljenja so opredeljene v 5., 11., in 25. členu Zakona o nalezljivih boleznih (ZNB, Ur. list RS, št. 33/2006) in zajemajo:

- zbiranje podatkov o boleznih, proti katerim cepimo in podatkov o precepljenosti prebivalstva,
- epidemiološko spremljanje vzorcev bolezni in njihovih povzročiteljev v državi in po svetu,
- izvajanje preučevanja imunosti oziroma občutljivosti populacije za nalezljive bolezni, proti katerim cepimo,
- stalno spremljanje novosti na področju cepljenja (predvsem razvoja in dostopnosti novih informacij o cepivih, ki se že uporabljajo in o novih cepiv),
- spremljanje neželenih učinkov pridruženih cepljenju,
- predlaganje letnega programa cepljenja in zaščite z zdravili,
- preskrba s cepivi (nabavljanje in razdeljevanje cepiv in specifičnih imunoglobulinov).

IVZ na področju cepljenja zasleduje zlasti naslednje cilje:

- zagotovitev strokovnih podlag za sistem varnega cepljenja,
- zagotovitev informacij za splošno javnost,
- zagotovitev strokovnih izhodišč za oblikovanje politike na področju javnega zdravja;
- zagotovitev neodvisnih strokovnih mnenj in stališč ekspertov.

Na osnovi ocene tveganja za nastanek bolezni in njihovo razširjenje ter na podlagi bremena bolezni IVZ ocenjuje ali so potrebne spremembe oziroma dopolnitve Programa cepljenja in zaščite z zdravili oziroma uvedba novih cepljenj.

Vloga članov PSC je svetovanje pri prioritetah nalogah na področju koordinacije cepljenja in še zlasti pri oblikovanju mnenj na ozko specializiranih področjih (pediatrija, infektologija, imunologija, epidemiologija, alergologija, nevrologija, neonatologija, etika, farmakovigilanca, farmakoekonomika) pri pripravi nacionalnih priporočil in navodil, podajanju odgovorov in nasvetov v zvezi s specifičnimi vprašanji in problematiko, pri pripravi izhodišč za smiselno uvedbo novih cepljenj in izbiri ustreznih cepiv.

PSC svetuje IVZ na naslednjih nalogah oziroma vsebinah:

- kratkoročne in dolgoročne naloge na programu cepljenja – postavitve prioritete;
- nacionalna strokovna navodila s področja cepljenja – še posebej za določena stanja in ciljne skupine;
- pojačano epidemiološko spremljanje s cepljenjem preprečljivih bolezni in precepljenosti;
- neželeni učinki pridruženi cepljenju;
- postavitve prioritete na področju razvoja in raziskovanja;
- gradiva z informacijami o cepljenju.

PSC bo podajala tudi mnenja glede:

- novosti na področju imunologije ter razvoja cepiv in njihove vloge v nacionalnem programu cepljenja;
- uresničevanja ciljev programov obvladovanja in eliminacije s cepljenjem preprečljivih bolezni.

PSC sestavljajo člani, ki jih med strokovnjaki z izkušnjami na področju cepljenja in cepiv v skupino imenuje direktor IVZ. Člani so imenovani glede na strokovne reference in ne kot predstavniki področij oziroma institucij. Predsednik je izvoljen izmed članov. Članstvo časovno ni omejeno in se ga lahko kadar koli prekine brez navedbe razlogov.

Sestanke PSC sklicuje predsednik PSC, v njegovi odsotnosti pa njegov namestnik in sicer na pobudo IVZ ali po lastni presoji. Na seje PSC se poleg članov stalno vabijo tudi direktor IVZ, predstojnik Centra za nalezljive bolezni in okoljska tveganja IVZ in območni koordinatorji cepljenja iz vsake regije ter nacionalni koordinator cepljenja. Po potrebi, glede na obravnavano temo, se na sestanke PSC vabijo tudi drugi strokovnjaki (bodisi zaposleni z IVZ bodisi iz drugih institucij).

Gradiva, mnenja in drugi izdelki PSC so pred objavo sprejeti z usklajevanjem na sestanku PSC oz. preko telefonske/video konference ali dopisno (preko elektronskih sporočil ipd.). Odločitve PSC se praviloma sprejemajo s soglasjem. Če soglasje ni doseženo, se ločena mnenja zapišejo v zapisniku.

PSC podporo nudi Oddelek za program cepljenja Centra za nalezljive bolezni in okoljska tveganja, ki zagotavlja strokovno in tehnično podporo ter skrbi, da so upoštevane zahteve po odličnosti, neodvisnosti in preglednosti dela. Zagotovi tudi gradiva in zapisnike sestankov.

PSC lahko organizira tudi posvete, če je to potrebno za dopolnitev strokovnega mnenja. Kadar so potrebni sestanki s proizvajalci cepiv, IVZ priskrbi mnenje Javne agencije za zdravila in medicinske pripomočke. Na takih sestankih SPC se ne sprejema nobenih odločitev oziroma mnenj.

2.2. Opis sistema cepljenja in cepilnih mest

Področje cepljenja ureja Zakon o nalezljivih boleznih (uradno prečiščeno besedilo) (Ur. l. RS, št. 33/2006), ki določa, da je v Sloveniji obvezno cepljenje proti: Haemophilusu influenzae tipa b, davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški paralizi, ošpicam, mumpsu, rdečkam in hepatitisu B. Če obstajajo določeni epidemiološki razlogi, pa še proti steklini, rumeni mrzlici, trebušnemu tifusu, klopnemu meningoencefalitisu, gripi, tuberkulozi in drugim nalezljivim boleznim.

Odločitev proti kateri nalezljivi bolezni je cepljenje obvezno, je odvisna od več dejavnikov: nalezljivosti, resnosti bolezni, pogostnosti pojavljanja zapletov, trajnih okvar, smrtnosti, učinkovitosti zdravljenja, dostopnosti varnih in učinkovitih cepiv in od številnih drugih.

2.3. Podatki o obveznikih za cepljenje

Dokler v državi ne bo vzpostavljen centralni sistem spremljanja izvajanja cepljenja, Inštitut za varovanje zdravja mesečno pošilja območnim zavodom za zdravstveno varstvo podatke o novorojenih obveznikih za cepljenje v preteklem mesecu, ki jih prejme iz Centralnega registra prebivalcev (CRP). Zavodi nato prejete podatke posredujejo izvajalcem cepljenja na svojem območju.

Šolske ambulante in ambulante za študente prejema podatke o obveznikih za cepljenje iz osnovnih, srednjih, višjih in visokih šol ter univerz. Po pridobitvi podatkov o obveznikih za cepljenje ter z upoštevanjem programa cepljenja si zdravnik cepitelj v javnem zavodu ali zdravnik zasebnik pripravi delovni načrt in razpored cepljenj.

Izvajalci cepljenja za druge skupine prebivalcev preverjajo cepilni status ter izvedejo manjkajoča cepljenja (predvsem proti davici in tetanusu). Prav tako seznanjajo o možnosti prostovoljnih

cepljenj, na primer proti gripi, pnevmokoknim okužbam, klopnemu meningoencefalitisu, hepatitisu B in drugim nalezljivim boleznim, ter opozorijo na možne neželene učinke.

Vsak zdravnik je dolžan preveriti podatke o cepljenju in opraviti manjkajoča cepljenja pri:

- otrocih pred vstopom v organizirano varstvo,
- učencih, dijakih in študentih pred vstopom na višjo stopnjo izobraževanja;
- poškodovancih ali ranjenih;
- sprejemu na zdravljenje v bolnišnico;
- dijakih in študentih pred začetkom opravljanja praktičnega pouka oziroma dela, kadar so izpostavljeni nalezljivim boleznim;
- zaposlitvi;
- epidemioloških indikacijah.

2.4. Načrtovanje letnega programa cepljenja

Predlog Programa cepljenja in zaščite z zdravili vsako leto pripravi Inštitut za varovanje zdravja. Predpiše ga minister za zdravje. Osnova so: epidemiološki podatki o boleznih, ki jih preprečujemo s cepljenjem, ocena deleža cepljenih v preteklih letih, izsledki domačih in tujih raziskav, predlogi in pripombe koordinatorjev cepljenja ter številnih drugih strokovnjakov medicinske stroke (pediatrov, šolskih zdravnikov, infektologov ...).

Tabela 2: Shema cepljenja po starostnih skupinah in koledar cepljenja

STAROST	NALEZLJIVE BOLEZNI, KI JIH PREPREČUJEMO S CEPLJENJEM
Prvo leto starosti	
3 mesece	davica, tetanus, oslovski kašelj, Hib*, otroška paraliza (1. odmerek)
4 do 5 mesecev	davica, tetanus, oslovski kašelj, Hib, otroška paraliza (2. odmerek)
6 mesecev	davica, tetanus, oslovski kašelj, Hib, otroška paraliza (3. odmerek)
Drugo leto starosti	
12 do 18 mesecev	ošpice, mumps, rdečke (1. odmerek)
12 do 24 mesecev	davica, tetanus, oslovski kašelj, Hib, otroška paraliza (4. odmerek)
Pred vstopom v šolo	
5 do 6 let	ošpice, mumps, rdečke (2. odmerek) hepatitis B (1. in 2. odmerek)
Po vstopu v šolo	
1. razred (6 let)	hepatitis B (3. odmerek)

3. razred (8 let)	davica, tetanus, oslovski kašelj (5. odmerek)
6. razred (11 do 12 let)	HPV** (1., 2. in 3. odmerek)
Na sistematskem pregledu v srednji šoli (16 do 18 let)	tetanus (6. odmerek)

* okužbe, povzročene z bakterijo *Haemophilus influenzae* tipa b

** *humani virusi papiloma*

2.4.1. Program cepljenja za predšolske otroke

Obvezno je cepljenje proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški paralizi, okužbam, povzročenim z bakterijo *Haemophilus influenzae* tipa b, ošpicam, mumpsu, rdečkam in hepatitisu B.

V določenih primerih je indicirano cepljenje proti tuberkulozi, tifusu, hepatitisu A, meningokoknim okužbam, pnevmokoknim okužbam, noricam in gripi.

Ostala možna cepljenja so proti: klopnemu meningoencefalitisu in rotavirusnim okužbam.

Možna je zaščita s specifičnimi imunoglobulini proti respiratornemu sincicijskemu virusu in cepljenje ter zaščita s specifičnimi imunoglobulini proti hepatitisu B, tetanusu in steklini.

2.4.2 Program cepljenja za učence, dijake in študente

Obvezno je cepljenje proti ošpicam, rdečkam, mumpsu, hepatitisu B, davici, tetanusu in oslovskemu kašlju.

Neobvezno je cepljenje proti okužbam s humanimi virusi papiloma (HPV).

V določenih primerih je indicirano cepljenje proti otroški paralizi, tifusu, klopnemu meningoencefalitisu, hepatitisu A, pnevmokoknim ali meningokoknim okužbam, noricam, gripi, okužbam z bakterijo *Haemophilus influenzae* tipa b.

Možno je cepljenje in zaščita s specifičnimi imunoglobulini proti hepatitisu B, tetanusu in steklini.

2.5. Prostor in oprema

Prostor in oprema za izvajanje cepljenja morata ustrezati sanitarno-tehničnim in higienskim zahtevam, ki veljajo za javne zdravstvene zavode in zasebno dejavnost (Ur. l. RS, št. 24/92). Prostori za izvajanje cepljenja morajo biti čisti, zračni, razsvetljeni, primerno ogrevani. Imeti morajo tekočo vodo in medicinsko ter drugo opremo, ki omogoča kakovostno in varno ambulantno delo. Potrebna sta še hladilnik za dnevno shranjevanje cepiva in telefon.

Zdravstveni zavod ali zasebni zdravnik, ki opravlja cepljenje, mora imeti na voljo hladilne naprave za shranjevanje in prenos cepiva zaradi zagotavljanja pogojev neprekinjene hladne verige.

Pri cepljenju s cepivi in imunoglobulini morajo biti na razpolago sredstva, ki jih uporabljamo v primeru anafilaktične reakcije. Med cepljenjem je vselej potrebna previdnost in predvsem pripravljenost za antialergijsko oziroma antišokovno ukrepanje zaradi možnosti pojava alergične reakcije.

Cepljena oseba mora ostati v zdravstvenem zavodu, kjer je bilo cepljenje opravljeno, še najmanj pol ure zaradi morebitnega pojava takojšnjega neželenega učinka. Če je cepitelju znana možnost pojava alergične reakcije, mora poskrbeti za sočasno antialergijsko zdravljenje in neprekinjen nadzor nekaj ur po cepljenju ali opraviti cepljenje pod nadzorom v bolnišnici.

2.6. Varovanje pred okužbami pri cepljenju

Cepljenje mora potekati tako, da pri delu z ostrimi predmeti in ravnanju s kužnimi odpadki ne pride do okužbe cepljene osebe ali cepitelja ter da se prepreči nadaljnji stik z uporabljenimi iglami in brizgami. Uporabljati se mora izključno brizge in igle za enkratno uporabo.

Da bi preprečili prenos okužbe, je treba upoštevati Odredbo o ravnanju z infektivnimi odpadki, ki nastajajo pri opravljanju zdravstvene dejavnosti (Ur. l. RS, št. 57/94), Navodilo o ravnanju z odpadki, ki nastajajo pri opravljanju zdravstvene dejavnosti (Ur. l. RS, št. 30/95) in Pravilnik o ravnanju z odpadki (Ur. l. RS, št. 84/98).

Predpisi opredeljujejo, kaj vse sodi med infektivni material, ter postopek za njegovo uničevanje. Izvajalci cepljenja morajo poskrbeti, da bodo vsi infektivni odpadki, na primer brizge, igle, stekleničke z ostankom cepiva in drugi odpadki uničeni po predpisanem načinu. Neuporabljene imunoprofilaktične pripravke, katerim je potekel rok ali se jim je spremenila kakovost, je treba z zapisnikom vrniti Inštitutu za varovanje zdravja RS, ker so to infektivni odpadki. Ovojnina, v kateri bodo vrnjeni, mora ustrezati določilom omenjenih predpisov.

Poznati in upoštevati moramo osnovna pravila o ravnanju v primeru naključnega vboda ali poškodbe pri cepljenju. Seznaniti se moramo z navodili, ki so priložena k vsakemu cepivu.

Priporočena literatura:

Health Canada. Routine practices and additional precautions for preventing the transmission of infection in health care. Canada Communicable Disease Report 1999;25(S4); <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/99pdf/cdr25s4e.pdf>

http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r08/predpis_ODRE1358.html

http://zakonodaja.gov.si/rpsi/r03/predpis_NAVO613.html

www.who.int

Nevarne prakse



Ne prenapolnimo vsebnika za odpadke!

Uporabljene igle ne pokrivajmo s pokrovčkom!

Ne puščajmo igel v steklenički z več odmerki!

Ne dotikajmo se igle!

Ne odmetavajmo uporabljenega materiala v odprte posode.

3. Cepljenje – dobra praksa

Vesna Plevnik Vodušek
Alenka Kraigher
Marta Grgič Vitek



Nekatera dejstva o cepljenju

- Cepljenje je najučinkovitejši preventivni ukrep proti nalezljivim boleznim.
- Cepiva, ki jih imamo na voljo v Sloveniji, so učinkovita in varna.
- Varnost cepljenja je najpomembnejša lastnost, zato je treba sporočiti vsak neželeni učinek, nastal po cepljenju, da bi bil lahko nato resno obravnavan.
- Cepiva ne oslabijo imunskega sistema cepljene osebe, temveč cepljenje pripomore, da je v primeru okužbe organizem pripravljen na obrambo, še preden bi se razvila bolezen.
- Bakterije in virusi, ki povzročajo bolezni in jih preprečujemo s cepljenjem, še niso odstranjeni. Clostridium tetani se nahaja v zemlji in ga ni mogoče izkoreniniti. Haemophilus influenzae tipa b, Streptococcus pneumoniae in Neisseria meningitidis živijo v nosnožrelni sluznici in jih ni možno povsem odstraniti.
- Cepljene osebe mnogo manj tvegajo, da bodo zbolele, kadar izbruhne bolezen, proti kateri so bile cepljene.
- Ko se delež cepljenih zmanjša, se ponovno pojavijo bolezni. Znan je primer močnega povečanja zbolelosti za oslovskim kašljem v sedemdesetih letih prejšnjega stoletja, potem ko so začasno ukinili cepljenje proti njemu. Na močno zmanjšanje precepljenosti in razširjanje ošpic v številnih državah Evrope, še zlasti v Veliki Britaniji in na Irskem, so močno vplivale neutemeljene objave angleškega zdravnika Wakefielda v reviji Lancet, da cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam povzroča avtizem. Potrebni bo nekaj let, da se bo stanje izboljšalo. Prevarantskega zdravnika je razkrinkal novinar Brian Deer. Članke, ki so zavedli strokovno in splošno javnost, je Lancet umaknil, zdravnik pa je bil obsojen.

Priporočena literatura:

Brian Deer. How the case against the MMR vaccine was fixed. BMJ 2011;342:c5347.
Dostopno na: <http://www.bmj.com/content/342/bmj.c5347/T1.expansion.html>
V članku novinar Brian Deer predstavlja ozadje in dejstva o prevari zdravnika Wakefielda.

3.1 Komunikacija

Zelo pomembno je, da cepljena oseba za zagotovitev zadovoljive zaščite prejme potrebno število odmerkov glede na svojo starost. Izjemnega pomena, da se to doseže je dobra komunikacija med zdravnikom in cepljeno osebo oziroma starši.

3.1.1 Pogovor s starši

Pred cepljenjem morajo starši prejeti razumljivo in temeljito pojasnilo o cepljenju. Povedati je treba vsa dejstva in informacije v zvezi s cepljenjem oziroma jih poučiti o:

- tveganju zaradi necepljenja - tveganju, ki ga prinašajo zapleti bolezni;
- dobrobiti - zaščiti pred okužbo;
- morebitnem tveganju zaradi cepljenja - možni neželeni učinki.

Staršem je treba odgovoriti na najpogostnejša vprašanja:

- *Kako naj vemo, da so cepiva varna?*
- *Kakšni aditivi so v cepivih in ali so varni?*
- *Ali cepiva preobremenijo imunski sistem?*
- *Ali ni bolje preboleti naravno infekcijo, kot biti cepljen?*
- *Zakaj še vedno cepimo proti boleznim, ki jih pri nas ni več?*

Staršem cepljenih otrok ali odrasli cepljeni osebi je treba opisati morebitne neželene učinke po cepljenju in dati navodila za ukrepanje, če se pojavijo (priporočeno je jemanje analgetikov ali antipiretikov ali obojih) ter kako ravnati v primeru hujših stranskih pojavov.

S skrbno anamnezo je treba pridobiti podatke o zdravju, alergijah in počutju po predhodnih cepljenih. Zlasti je treba presoditi, ali obstaja resna alergija na katerokoli sestavino cepiva oziroma tveganje za anafilaksijo. Z orientacijsko epidemiološko anamnezo se je treba pozanimati o zbolelih v družini ali bližnji okolici in o morebitnih načrtovanih potovanjih.

Cepljeno osebo ali njene starše je treba nujno povprašati o:

- počutju na dan cepljenja ter preteklih dneh,
- boleznih in zdravljenju z imunosupresivnimi zdravili v družini,
- alergiji na sestavine cepiva in druge snovi,
- reakcijah, povezanih s predhodnimi cepljenji,
- zbolevanju sovrstnikov v vrtcu ali šoli.

Za pogovor s starši pred cepljenjem uporabimo standardiziran vprašalnik (priloga I).

3.1.2 Informacija o cepljenju

Podrobno informacijo o celotnem cepljenju naj starši prejmejo že ob pregledu otroka v starosti dveh mesecev. Takrat jih bo zdravnik med pogovorom seznanil ne le o negi in prehrani, ampak tudi o pomenu cepljenja in z vsemi še predvidenimi cepljenji. Odgovoril ji bo tudi na njihova vprašanja.

Dobra in profesionalna komunikacija s starši in z otrokom je zelo pomembna ob vsakem obisku v ambulanti. Najpomembnejše prvine dobre komunikacije so: spoštovanje, razumljive informacije in nasveti, natančna navodila, pohvale.

Nasveti za pogovor s starši:

- Zahvalimo se za prihod na cepljenje in potrpežljivost ter se opravičimo, če so morali čakati.
- Na razumljiv način razložimo o boleznih, ki jih s cepljenjem preprečimo; poučimo jih o pomenu pravočasnega, popolnega (pri osnovnem cepljenju gre praviloma za dva do tri odmerke istega cepiva) in pozitivnega cepljenja (o revakcinacijah). Seznanimo jih z urnikom naslednjih cepljenj in poudarimo, kako pomembno je, da otrok prejme vse potrebne odmerke.
- Damo pisna navodila in jih zaprosimo, naj se jih v korist otroka držijo in ponovno oglasijo v dogovorjenem roku. Domenimo se za datum in uro naslednjega cepljenja.
- Spomnimo jih, naj vselej s seboj prinesejo otrokovo Knjižico o cepljenju.
- Pohvalimo jih, ko njihovi otroci prejmejo vse potrebne odmerke.
- Opišemo možne neželene učinke in kaj naj storijo v primeru njihovega pojava.
- Navedemo stanja (kontraindikacije), v katerih cepljenja ni dovoljeno opraviti.
- Seznanimo jih s posebnostmi cepljenja z določenimi cepivi, o možnosti neželenih učinkov po njem in ravnanju, če se pojavijo.
- Svetujemo, da otroka z resnim neželenim učinkom po cepljenju odpeljejo na pregled v ambulanto ali bolnišnico.
- Odgovorimo na vprašanja in povprašamo, ali želijo še kakšno pojasnilo. Če je potrebno, ponovimo sporočila in priporočila.

Občasno naredimo anketo o zadovoljstvu (priloga 2).

Priporočena literatura

Stoto MA, Evans G, Bostrom A. Vaccine risk communication. American Journal of Preventive Medicine 1998;14(3):237-39.

Summary. Workshop on Vaccine Communication, October 5-6, 2000, Arlington, Virginia.

URL: <<http://www.dhhs.gov/nvpo/pubs/vcwsummary.pdf>>.

Tenreiro KN. Time-efficient strategies to ensure vaccine risk/benefit communication.

Journal of Pediatric Nursing 2005;20:469-76.

Kristina A. Bryant, Gina C. Wesley, Jo Ann Wood, Carol Hines, Gary S. Marshall. Use of standardized patients to examine physicians' communication strategies when addressing vaccine refusal: A pilot study. Vaccine 27 (2009) 3616-3619

Offit PA, Quarles J, Gerber MA et al. Addressing parents' concerns: Do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? Pediatrics 2002;109(1):124-29.

WHO: <http://www.who.int/en/>

The Weekly Epidemiological Record (WER): <http://www.who.int/wer/en/>

ECDC: <http://www.ecdc.eu.int/>

CDC: <http://www.cdc.gov/>

HPA: <http://www.hpa.org.uk/>

EMA: <http://www.ema.europa.eu>

IVZ: <http://www.ivz.si/>

JAZMP: <http://www.jazmp.si>

3.2. Pregled pred cepljenjem

Pred cepljenjem je potreben le orientacijski, namenski klinični pregled (K10) otroka in pregled celotne dokumentacije. Ni potrebno merjenje telesne temperature in niso potrebne laboratorijske analize niti določanje imunoglobulinov. Ni potrebno ugotavljanje morebitne alergije na cepivo z laboratorijskimi preiskavami niti s testnimi odmerki cepiva.

Večina cepljenj sovпада s sistematičnim preventivnim pregledom otroka, ki povsem zadošča za presojo, ali ga lahko cepimo.

Zdravnik, ki opravlja cepljenje, mora s pregledom osebe, ki jo bo cepil, in vpogledom v njeno zdravstveno dokumentacijo ugotoviti kontraindikacije, to je morebitne razloge za opustitev cepljenja.

3.2.1. Preverjanje cepilnega statusa

Pred cepljenjem je treba vselej preveriti cepilno stanje s pregledom predložene dokumentacije. Oseba, ki v zdravstvenem kartonu ali osebni dokumentaciji nima evidentiranega cepljenja, velja za necepljeno. Ustni podatek o opravljenem cepljenju ne zadošča. Po preverjanju cepilnega statusa se cepitelj odloči za cepljenje, bodisi z dajanjem manjkajočih odmerkov, z osnovnim ali poživitvenim cepljenjem.

Zavedati se moramo, da vsak odmerek šteje. Zato prekinitvev urnika cepljenja praviloma ne zahteva ponovnega začetka cepljenja niti ponavljanja cepljenj ali dodatnih odmerkov.

Nepoznan cepilni status

Pri ugotavljanju cepilnega statusa velja le pisna dokumentacija o predhodnih cepljenjih. Če dokumentacije ni, je treba cepiti po veljavnem programu in glede na starost izdelati posameznikov koledar cepljenja.

Pri nekaterih cepljenjih se število potrebnih odmerkov zmanjšuje s starostjo, v kateri začnemo s cepljenjem.

Le v izjemnih primerih (npr. alergija na sestavine cepiva) so smiselni serološki testi za odločitev o nadaljnjih cepljenjih.

Tabela 3. Shema priporočil o potrebnem številu odmerkov posameznih cepiv za otroke različnih starosti

Otroci od 3 mesecev do 7 let		
Bolezen/Cepivo	Število odmerkov	Opombe
Davica Tetanus Oslovski kašelj	4	Če s cepljenjem začnemo po 12. mesecu starosti so dovolj trije odmerki (2+1)
Otroška paraliza	4	Če s cepljenjem začnemo po 12. mesecu starosti so dovolj trije odmerki (2+1)
Haemophilus influenzae tipa b	4	Če cepljenje začnemo v starosti od 12 mesecev do 5 let, je potreben 1 odmerek.
Ošpice Mumps Rdečke	2	
Hepatitis B	3	

Otroci in mladostniki od 8 let do 18 let		
Bolezen / Cepivo	Število odmerkov	Opombe
Davica	5	Peti odmerek ni potreben, če je bil prvi dan po 12. mesecu starosti. Četrty odmerek ni potreben, če je od tretjega minilo manj kot 2 leti
Tetanus	6	Šesti odmerek ni potreben, če je bil prvi dan po 12. mesecu starosti. Peti odmerek ni potreben, če je bil prvi dan po 8. letu starosti. Četrty odmerek ni potreben, če je od tretjega minilo manj kot 2 leti.
Oslovski kašelj	5	Samo osebe, ki so do 6. leta prejele 4 odmerke cepiva proti oslovskeemu kašlju.
Otroška paraliza	4	
Ošpice Mumps Rdečke	2	
Hepatitis B	3	

3.3. Kontraindikacije za cepljenje

Kontraindikacije so zdravstveni razlogi, zaradi katerih se cepljenje za določen čas odloži ali sploh opusti. Kontraindikacije so začasne ali trajne.

Med začasne kontraindikacije spadajo stanja (akutne bolezni ali vročinska stanja), pri katerih se zdravnik odloči, da zaradi trenutnih zdravstvenih težav cepljenje za določen čas preloži. Ugotovitve vpiše v osnovno zdravstveno dokumentacijo in takoj določi optimalen čas in kraj poznejšega cepljenja.

Trajne kontraindikacije so zdravstveni razlogi, zaradi katerih cepljenje z določenim cepivom ne bo opravljeno.

Med zdravstvene razloge za opustitev cepljenja spadajo:

- alergija na sestavine cepiva,
- resen neželeni učinek cepiva po predhodnem odmerku istega cepiva,
- bolezen ali zdravstveno stanje, ki je nezdržljivo s cepljenjem.

O trajnih kontraindikacijah ali trajni opustitvi cepljenja z določenim cepivom presoja Komisija za cepljenje pri Ministrstvu za zdravje.

Vlogo za opustitev cepljenja poda zdravnik, zadolžen za cepljenje otroka, lahko pa tudi otrokovi starši/skrbniki. Vlogi je potrebno predložiti vso dokumentacijo o zdravstvenem stanju in opravljenih preiskavah (postopek je opisan v poglavju 7).

3.4. Neprave kontraindikacije za cepljenje

Stanja, ki ne pomenijo razloga za opustitev cepljenja:

- blaga akutna bolezen brez povišane telesne temperature (z znaki, kot so: smrkanje, kašljanje, driska, akutna okužba zgornjih dihal, vnetje srednjega ušesa);
- kronična bolezen;
- konvalescentna faza akutne bolezni;
- stabilna nevrološka stanja;
- prejetje antibiotikov ali majhnih odmerkov oralnih kortikosteroidov;
- prebolela bolezen proti kateri cepimo;
- obstoj družinske ali osebne anamneze o alergijah, astmi, ekcemu ali konvulzijah, zmerna lokalna reakcija (blago do zmerno povišana telesna temperatura, bolečina, rdečina, oteklina) po prejšnjem odmerku cepiva;
- nedonošenčki z majhno porodno težo, ki počasi pridobivajo na teži, imajo ali so imeli neonatalno zlatenico;
- Downov sindrom;
- mati otroka doji ali je noseča.

3.5. Priprava cepiva in izbira mesta cepljenja

Pred dajanjem cepiva moramo pozorno prebrati navodilo za uporabo.

Za cepljenje in tuberkulinsko testiranje uporabljamo igle in brizge za enkratno uporabo, in sicer za vsako osebo drugo iglo in brizgo.

Za dajanje cepiva uporabljamo vselej iglo primerne debeline in dolžine ter brizge najboljše kakovosti. Ponavadi so priložene cepivu. Debelino in dolžino igle izbiramo glede na način in mesto dajanja, upoštevamo pa tudi velikost oziroma debelino maščobnega tkiva pri osebi, ki jo cepimo.

Potreben material:

igle za raztapljanje, igle za vbizganje, zloženci, alkohol.

3.5.1. Pregled cepiva

- Cepivo vzamemo iz hladilnika in preverimo, ali je bila zagotovljena hladna veriga.
- Preverimo oznake in ujemanje oznak na zunanji in stični ovojnini (viali, steklenički ...).
- Preverimo datum veljavnosti cepiva, ki ga ne smemo uporabiti, če je njegov rok uporabnosti potekel.
- Pregledamo cepivo, segreto na sobno temperaturo, in če ugotovimo morebitne spremembe (poškodbo ovojnine, spremenjeno barvo, konsistenco, nečistočo ...), ga ne smemo uporabiti.
- Vnaprej napolnjene brizge nežno zavrtimo v dlani, da ne bi na stenah ostale usedline.
- Če je treba cepivo posrkati iz stekleničke v brizgo, to storimo neposredno pred dajanjem.
- Za jemanje cepiva iz stekleničke ali vial in za raztapljanje ne smemo uporabiti iste igle kot za cepljenje.
- Cepivo, ki ga je pred uporabo potrebno pripraviti, previdno premešamo z vrtenjem v dlani, da dobimo enakomerno suspenzijo.
- Za cepivo, ki ga moramo pred uporabo raztapljati, na primer liofilizirano cepivo, smemo uporabiti le originalno priloženo topilo.

3.5.2. Raztapljanje cepiva

Cepivo v liofilizirani obliki ima zaradi predhodnega odvzema vlage daljši rok uporabnosti. Liofilizirano cepivo je treba pred uporabo raztopiti s posebnim, že priloženim topilom, ki ga je treba počasi vbizgati v suho snov ter nežno in previdno kratek čas vrteti v dlani, da se usedlina povsem raztopi. Topilo je treba vbizgati ob steni ampule, da se raztopljeno cepivo ne peni in med vnašanjem ne povzroči pekočega občutka.

Če je ostala v ampuli usedlina, je cepivo neuporabno in ga je treba zavreči.

Cepivo in imunoglobulin izvlečemo pazljivo in počasi, ker se lahko penita. Če preveč hitimo in smo premalo natančni, se lahko zgodi, da ne izvlečemo vse vsebine iz stekleničke ali ampule, zato se zmanjša predpisana količina odmerka ali število odmerkov.

Raztopljeno cepivo uporabimo takoj ali v predpisanem času, ki ga določi proizvajalec.

Pred cepljenjem je treba:

- pozorno prebrati navodila za uporabo,
- ogreti cepivo na sobno temperaturo,
- cepivo v obliki suspenzije pred dajanjem nežno premešati,
- odstraniti zaščitni pokrovček igle neposredno pred cepljenjem.

Pred cepljenjem ni nujno:

- odstraniti zračnih mehurčkov v napolnjeni brizgi; če pa jih želimo odstraniti, to storimo previdno, še preden na brizgo natakemo iglo, da ne bi izgubili cepiva;
- očistiti cepilnega mesta;
- aspirirati med dajanjem cepiva, saj praktično ni nevarnosti za poškodbo večje arterije.

3.5.3. Čiščenje kože

Pred vbizganjem cepiva lahko, ni pa nujno, površino cepilnega mesta obrišemo z alkoholom (70 do 80 %). Po očiščenju moramo kožo obrisati še s suhim tamponom ali počakati, da se na cepilnem mestu povsem posuši, kar se zgodi približno v pol minute. Ostanek alkohola na koži lahko oslabi učinek živega cepiva.

3.5.4. Mesto cepljenja

Cepivo dajemo:

- subkutano v nadlaht;
- intramuskularno v zgornji anterolateralni predel stegna ali zgornji zunanji del glutealne mišice (tako se izognemo nervusu ishiadikusu in maščevju) ali v deltoidno mišico;
- peroralno z neposrednim vkapanjem v usta; če ga dajemo po žlički, ga pripravimo tik pred cepljenjem, sicer njegova moč oslabi;
- intradermalno na nadlahti.

Način dajanja in mesto vnosa določi v svojih navodilih proizvajalec na osnovi raziskav, ki jih je opravil pred registracijo cepiva. Če ne upoštevamo predpisanih navodil, lahko zmanjšamo učinkovitost cepljenja ali tvegamo večjo možnost pojava neželenega učinka.

Raziskave o zaščiti po cepljenju so pokazale manjšo učinkovitost cepiv (na primer proti hepatitisu B, steklini in drugih), če so bila dana v glutealno namesto v deltoidno mišico.

Pri intramuskularnem cepljenju je treba uporabiti dovolj dolgo iglo glede na starost, težo, velikost mišice in debelino maščevja. Igla ne sme biti prekratka, saj mora doseči mišično maso. Če je igla prekratka, vbrizgamo cepivo v maščevje in s tem tvegamo možnost pojava neželenega učinka na mestu vboda. Pri vbodu s predolgo iglo pa se lahko poškoduje živčni, žilni splet v globini ali celo pokostnica.

Večje količine specifičnih imunoglobulinov je treba razdeliti na dva ali več odmerkov (odvisno od osnovne količine), ki jih damo na različna mesta. V eno vbodno mesto vbrizgamo otroku največ 1 ml, odrasli osebi pa do 4 ml glede na velikost mišične mase.

Če je potrebno isti osebi dati hkrati dve ali več različnih cepiv, jih nikakor ne smemo mešati v isti brizgi, temveč vbrizgati na dve ali več različnih mest. Pozorni moramo biti pri sočasnem dajanju več cepiv in upoštevati minimalne presledke med posameznimi cepljenji (tabeli 5 in 6).

3.5.5. Izbira brizge in igle

Za vsako vbrizganje posameznega cepiva uporabimo sterilno brizgo. Ne mešamo več cepiv v isti brizgi, razen če je tako predpisano v proizvajalčevem navodilu za uporabo. Glede na velikost odmerka uporabimo 3- ali 1-ml brizgo.

Iglo izbiramo glede na mesto dajanja cepiva, starost cepljene osebe, mišično maso in viskoznost cepiva:

- za intradermalno (id.) vbrizganje je priporočena igla 26 G -27 G,
- za subkutano (sc.) vbrizganje je priporočena igla 25 G, 1.6 cm (5/8«)
- za intramuskularno (im.) vbrizgavanje je priporočena igla 22 G do 25 G, ki je dovolj dolga, da doseže mišico, in sicer:
 - 1,6 cm za novorojenčke,
 - 2,2 cm (7/8«) za dojenčke,
 - 2,5 cm (1«) za večje otroke,
 - 2,5 cm (1«) do 3,8 cm (1 1/2«) za mladostnike in odrasle.

Za vbrizgavanje viskozne snovi ali večje količine (na primer imunoglobulinov) je priporočena igla 22 G.

Priporočena literatura:

Jacobson RM, Swan A, Adegbenro A et al., Vaccine Research Group. Making vaccines more acceptable – methods to prevent and minimize pain and other common adverse events associated with vaccines. *Vaccine* 2001;19:2418-27.

King GE, Hadler SC. Simultaneous administration of childhood vaccines: an important public health policy that is safe and efficacious. *PIDJ* 1994;13(5):394-407.

3.6. Dajanje cepiva

Pri dajanju cepiva je izjemnega pomena pod kakšnim kotom zabodemo iglo skozi kožo.

Slika 1: Položaj igle pri intradermalnem, subkutanem oziroma intramuskularnem cepljenju

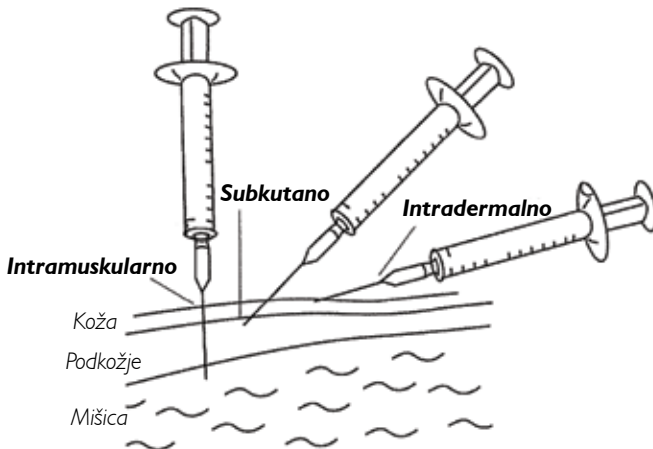


Tabela 4: Priporočeni način dajanja cepiva

Cepivo	Način cepljenja	Mesto cepljenja
BCG (cepivo proti tuberkulozi)	intradermalno (v kožo)	zgornji del leve nadlahti
DTP Hib IPV (cepivo proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, hemofilusu influence tipa b in otroški paralizi)	intramuskularno (v mišico) pod kotom 90°	mišica na sprednji strani stegna pri mlajših otrocih od dveh let; mišica zgornjega dela deltoideusa pri starejših otrocih od 2 let
OMR (cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam)	subkutano (pod kožo) pod kotom 45°	globoko podkožno na stegnu pri otrocih do enega leta, globoko podkožno na zgornjem, zunanjem predelu tricepsa pri starejših otrocih od enega leta
Hepatitis B	intramuskularno (v mišico) pod kotom 90°	mišica zgornjega dela deltoideusa pri starejših otrocih od 2 let
Tetanus toxoid (cepivo proti tetanusu)	intramuskularno (v mišico) pod kotom 90°	mišica zgornjega, zunanjega predela deltoideusa
Cepivo proti rotavirusnim okužbam	peroralno (v usta)	vkapamo neposredno v usta

3.6.1. Intramuskularno dajanje cepiva

Mesto vboda mora biti tam, kjer je najmanjša možnost za lokalno poškodbo ali okvaro živca, žile ali tkiva. Pred leti so intramuskularne injekcije vbrizgavali v dorzoglutealni predel. Izkazalo se je, da to mesto ni primerno zaradi povečanega tveganja za poškodbo ishiadičnega živca. Ne nazadnje je lega na trebuhu za otroka manj prijetna od hrbtne ali sedeče, saj se otrok počuti negotovo in osamljeno, če ne more gledati staršev.

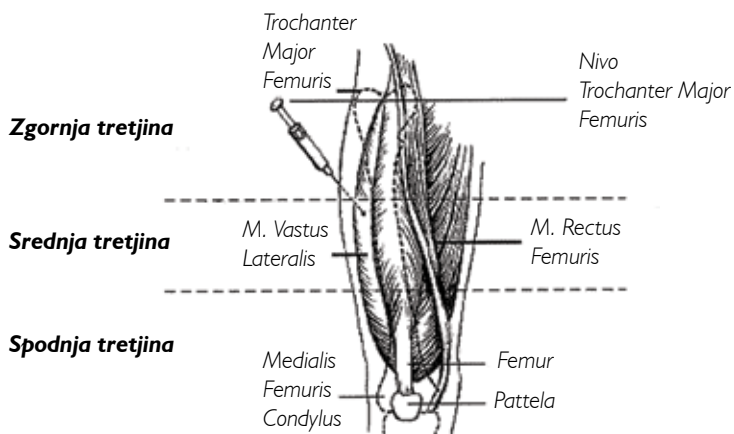
Otrokom do drugega leta starosti (če imajo manjšo mišično maso, lahko tudi starejšim) dajemo intramuskularno injekcijo v anterolateralni del stegna (m. vastus lateralis).

Po drugem letu starosti dajemo intramuskularno injekcijo v deltoidno mišico roke, če v navodilu ni drugače navedeno.

Postopki dajanja intramuskularne injekcije dojenčku:

- Nežno stisnemo in dvignemo kožo med palcem in kazalcem.
- Iglo nastavimo na kožo pod kotom 90°.
- Naglo naravnost potisnemo celotno iglo (pravilne dolžine in debeline) skozi kožo in v mišico. Dolžina igle je odvisna od otrokove starosti in telesne mase: za novorojenčka meri 1,6 cm; za dojenčka pa od 2,2 cm (7/8") do 2,5 cm (1").
- Vsebino vbrizgavamo počasi, s čimer zmanjšamo bolečino.
- Naglo, a previdno izvlečemo iglo.
- Na mesto vboda pritisnemo zloženec.
- Iglo z brizgo nemudoma, ne da bi pokrili iglo, odvržemo v vsebnik za ostre odpadke s trdimi stenami.

Slika 2: Intramuskularno dajanje cepiva otrokom, mlajšim od dveh let starosti



Slika 2.a: Intramuskularno dajanje cepiva majhnim otrokom



Intramuskularno dajanje cepiva otrokom, starejšim od dveh let:

Slika 3: Intramuskularno vbrizganje v deltoidno mišico



Slika 3.a: Intramuskularno dajanje cepiva večjim otrokom



3.6.2 Subkutano dajanje cepiva

Otrokom, mlajšim od enega leta dajemo subkutano injekcijo v stegno. Po prvem letu starosti dajemo subkutano injekcijo v zgornji, zunanji predel, kjer se nahaja triceps. Priporočena velikost igle je 25 G, dolžine pa 1,6 cm (5/8«).

Potek subkutanega cepljenja

- Otrok sedi v naročju z razgaljeno celo roko.
- Držati moramo otrokove nogice.
- S prsti objamemo rokico, da napnemo in dvignemo kožo.
- Naglo, pod kotom 45°, potisnemo iglo, usmerjeno proti rami, skozi dvignjeno kožo.
- S palcem in kazalcem podpiramo brizgo zaradi nadzora igle, ki se je ne smemo dotikati.
- S palcem pritisnemo bat, da počasi iztisnemo cepivo,
- Naglo, a previdno izvlečemo iglo.
- Na mesto vboda pritisnemo zloženec.
- Iglo z brizgo nemudoma, ne da bi pokrili iglo, odvržemo v vsebnik za ostre odpadke s trdimi stenami.

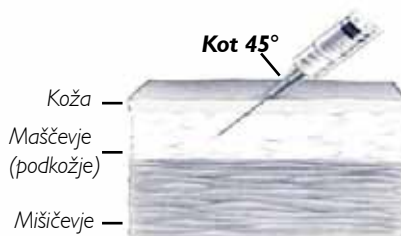
Slika 4: Subkutano vbrizganje cepiva v predel, kjer se nahaja triceps

Subkutana aplikacija v M. Triceps



Vir: Minnesota Department Health

Subkutani igelni vbod



Vir: California Immunization Branch

3.6.3. Intradermalno dajanje cepiva

Za intradermalno dajanje uporabimo kratko iglo 26 do 27 G.

Slika 5: Intradermalno dajanje cepiva otrokom



- Otrok leži na previjalni ali preiskovalni mizi na desnem boku, golo ima levo roko (v porodnišnici ne brišemo kože z alkoholom; če prihaja otrok od doma, pa kožo 1-krat obrišemo z alkoholnim zložencem).
- Z obema rokama objamemo otrokovo levo nadlaket, da se koža napne. Obenem nežno pritiskamo levo roko ob telo, z desnim komolcem pa se nežno naslanjamo na otrokov levi bok, da se nam ne bi izmaknil.
- Naglo, skoraj vzporedno s kožo, potisnemo iglo skozi kožo. Igla je usmerjena prečno na vzdolžno os roke v višini spodnje tretjine deltoidne mišice. Vbod naj bo lateralno v sredino mišice.
- S palcem in kazalcem podpiramo brizgo zaradi nadzora igle, ki se je ne smemo dotikati.
- S palcem pritismo bat, da počasi iztisnemo cepivo. Med vbizgavanjem rahlo popustimo prijem roke, da zmanjšamo napetost kože.
- Ko končamo, iglo naglo, a previdno izvlečemo.
- Na mesto vboda pritismo zloženc in ga prelepimo z lepilnim trakom.
- Iglo z brizgo nemudoma, ne bi pokrili iglo, odvržemo v vsebnik za ostre odpadke s trdimi stenami.

Posebni napotki:

- Pomembno je, da je otrok pri miru, zato se nanj nežno naslonimo.
- Koža mora biti napeta na svoji ravni in ne dvignjena.
- Pod kotom prirezana igla mora ležati tako, da je odprtina zgoraj.
- Iglo je treba samo 'zapeljati' po koži. Ostrina konice igle, ki leži na koži, se sama zatakne za kožo in zdrsne pod površino; Ker imajo starejši otroci tršo kožo, včasih začutimo odpor pri prodiranju igle, zato moramo malo popustiti prijem.
- Če je bilo cepivo pravilno vbizgano, je na vbodnem mestu viden mehurček, vendar brez sledi krvi.

3.6.4 Peroralno dajanje cepiva

Otrokovo glavicco podpremo z eno roko. Predpisani odmerek kapnemo v otrokova usta na notranjo stran lica.



Slika 6: Vkapanje cepiva v usta

Priporočena literatura:

CDC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011;60(No. RR-2):1-60.

Atkinson WL, Kroger AL, Pickering LK. General immunization practices. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines. 5th ed. Saunders Elsevier; 2008. p. 83-109.

3.7. Posebne okoliščine pri cepljenju

Marta Grgič Vitek

3.7.1 Nezdosten odziv na cepljenje

Okoliščine, ko po cepljenju lahko izostane pričakovani imunski odziv, so:

- otrok je bil v času prejema cepiva premlad,
- presledek med dvema odmerkoma istega cepiva (5 ali več dni od predpisanega) je bil prekratek,
- presledek med dajanjem dveh živih cepiv (manj kot 4 tedne) je bil prekratek.

3.7.2. Cepljenje med antimikrobnim zdravljenjem

Zdravljenje z antibiotiki ni kontraindikacija za cepljenje. Zdravljenje s protivirusnimi zdravili proti herpesvirusom lahko zmanjša učinkovitost atenuiranega cepiva proti noricam, zato je potrebno, če je le mogoče, prenehati z zdravljenjem 24 ur ali več pred cepljenjem proti noricam.

3.7.3. Presledki med posameznimi cepljenji ali med cepljenji in drugimi posegi

Presledek med operacijo in cepljenjem

Ni zadržkov za katerokoli cepljenje pred operacijami.

Presledek med nalezljivo boleznijo z izpuščajem in cepljenjem

Otroka po vročinski bolezni z izpuščajem lahko cepimo po enem tednu, ko preneha kužnost in se dobro počuti.

Presledki med dajanjem različnih cepiv

Različna cepiva je dovoljeno dajati sočasno, vendar na različna mesta, razen če ni

drugače navedeno v navodilu proizvajalca. Nobenega dokaza ni, da inaktivirana (mrtva) cepiva vplivajo na imunski odgovor drugih inaktiviranih ali živih cepiv. Inaktivirana cepiva lahko dajemo sočasno ali v kakršnem koli razmiku do drugih cepiv (živih ali mrtvih).

Tabela 5: Presledki med različnimi cepivi

Cepiva	Priporočeni (minimalni) presledki
samo mrtva (inaktivirana)	sočasno ali kakršenkoli presledek
samo živa*	sočasno ali presledek najmanj 4 tedne
mrtva in živa	sočasno ali kakršenkoli presledek

*Oralna živa cepiva (npr. rotavirusno) lahko damo damo sočasno ali v kakršnemkoli razmiku do drugih cepiv (živih ali mrtvih)

Presledki med pripravki, ki vsebujejo protitelesa in cepivi

Kri (polna kri, koncentrirani eritrociti, plazma) in drugi pripravki, ki vsebujejo protitelesa (imunoglobulini), lahko zavirajo imunski odgovor na cepivo proti ošpicam in rdečkam ≥ 3 mesece (za mumps in norice ni znano). Po prejemu pripravka, ki vsebuje protitelesa, je zato treba počakati s cepljenjem z živimi cepivi dokler se pasivna protitelesa ne razgradijo (sicer je treba tak odmerek ponoviti ali, če je možno, serološko dokazati zaščito). Za cepljenje proti rumeni mrzlici ali prota rotavirusnim okužbam to ne velja - presledki niso potrebni.

Če je potrebno dati pripravek, ki vsebuje protitelesa, prej kot 14 dni po cepljenju proti OMR ali noricam tudi lahko pride do slabšega imunskega odgovora na cepivo. Tako cepljenje je treba ponoviti (po priporočenem presledku; razen če serološko testiranje dokaže zaščitni odgovor).

Palivizumab (RSV IG) vsebuje le monoklonska protitelesa proti RSV, zato ne prihaja do interference z imunskim odgovorom na cepiva in presledki niso potrebni.

Tabela 6: Presledki med pripravki, ki vsebujejo protitelesa in živimi cepivi*

Pripravek/indikacija	Priporočen presledek za cepivo proti OMR, noricam (mesece)
RSV IG – monoklonska protitelesa	Ni potreben
Tetanusni IG	3
Hepatitis B IG	3

Rabies IG	4
Transfuzija krvi	Ni potreben
Oprani eritrociti	
Koncentrirani eritrociti	
Polna kri	

* CDC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011;60(No. RR-2):1-60.

Pripravki, ki vsebujejo protitelesa, manj vplivajo na imunski odgovor na inaktivirana cepiva, zato inaktivirana cepiva lahko dajemo istočasno ali s kakršnimkoli presledkom glede na pripravke, ki vsebujejo protitelesa (na različna mesta, uporabimo standardni odmerki).

Priporočena literatura:

Atkinson WL, Kroger AL, Pickering LK. General immunization practices. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines. 5th ed. Saunders Elsevier; 2008. p. 83-109.

3.8. Cepljenje posebnih skupin

Tadej Avčín, Lev Bregant, Gašper Markelj, Nataša Toplak, Tina Vesel

3.8.1. Cepljenje nedonošenčkov

Lev Bregant

Novorojenček ima v prvih mesecih življenja pasivno pridobljeno zaščito po materi, ki je močnejša, če je bolezen prebolela, sicer pa slabšo ali pa je nima, če je bila proti bolezni cepljena. Količina zaščitnih materinih protiteles se pri nekaterih dojenčkih zmanjša že pri petih mesecih, le pri redkih ostanejo prisotna do devetega meseca. Zato je pomembno, da s cepljenjem dojenčkov ne odlašamo in jih čimprej popolno osnovno cepimo, kot je za vsako starost predpisano.

Nedonošenčki imajo pasivno prenesena materina protitelesa v manjših koncentracijah kot donošeni otroci, zato ostanejo prisotna še krajši čas. Četudi je otrok rojen predčasno ali ima manjšo porodno težo od 1000 g, je zelo pomembno, da je enako kot drugi otroci, pravočasno in popolno cepljen proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški paralizi, Hib, ošpicam, mumpsu in rdečkam, da bo lahko pridobil podobno raven zaščitnih protiteles kot drugi otroci.

Prezgodaj rojene dojenčke in tiste z majhno porodno težo lahko cepimo po enaki shemi, z enakimi cepivi in enakimi odmerki kot druge otroke.

Le pri cepljenju proti hepatitisu B so opazili pomanjkljiv imunski odgovor pri otrocih s porodno težo pod 2000 g in pri rojenih pred 37. tednom nosečnosti.

Priporočena literatura:

Whitelaw A, Parkin J. Development of immunity. Br Med Bull 1988; 44:1037-51.

Vermeulen F, Verscheure V, Damis E et al. Cellular immune response of preterm infants after vaccination with whole-cell or acellular pertussis vaccine. Clin Vaccine Immunol 2010; 17: 258-62.

Klein NP, Gans Ha, Sung P et al. Preterm infants' T cell responses to inactivated poliovirus vaccine. J Infect Dis 2010; 201: 214-22.

Esposito S, Serra D, Gualtieri L, Cesati L, Principi N. Vaccines and preterm neonates: why, when and with what. Early Hum Dev 2009; 85 (10 Suppl): S43-5.

Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I et al. Hepatitis B vaccination of premature: a reassessment of current recommendations for delayed immunisation. Pediatrics 1999; 103: E14.

Lau Y-L, Tam AYC, Ng KW et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. J Pediatr 1992; 121: 962-5.

Isaacs D. Neonatal immunization. Curr Opin Pediatr 1997; 9: 5-8.

Furck AK, Richter JW, Kattner E. Very low birth weight infants have only few adverse events after timely immunisation. J Perinatol 2010; 30: 118-21.

3.8.2. Cepljenje novorojenčkov po transfuziji eritrocitov ali izmenjalni transfuziji

(Povzeto po konziliju Prediatrične klinike - Službe za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo ter kliničnega oddelka za neonatologijo)

Otroke, ki so prejeli izmenjalno transfuzijo lahko cepimo z mrtvimi cepivi v skladu s programom.

Cepljenja z živimi cepivi odložimo za šest mesecev (razen cepljenja proti rotavirusom).

Otroke, ki so prejeli le oprane eritrocite lahko, skladno s programom, cepimo z živimi in mrtvimi cepivi.

3.8.3. Cepljenje bolnikov s kroničnimi revmatskimi boleznimi in primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi

Nataša Toplak, Tina Vesel, Gašper Markelj, Tadej Avčin

Bolniki s kroničnimi revmatskimi boleznimi, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, ali tisti s primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi so izpostavljeni večjemu tveganju za pogostnejše in huje potekajoče okužbe, zato potrebujejo največjo možno zaščito z ustrezno aktivno in pasivno imunizacijo. Na splošno velja, da je cepljenje z mrtvimi cepivi za imunsko pomanjkljive bolnike priporočljivo, medtem ko je z živimi oslavljenimi cepivi lahko kontraindicirano (1). Za ali proti cepljenju z določenim cepivom je treba obravnavati vsakega bolnika posebej. Lečeči zdravnik se odloči glede na stopnjo imunosupresije in z njo povezanim tveganjem, ali koristi cepljenja pretehtajo ogroženost.

3.8.3.1. Cepljenje bolnikov s kroničnimi revmatskimi boleznimi

V otroškem obdobju je najpogostnejša kronična revmatska bolezen juvenilni idiopatski artritis (JIA). Redkeje se pojavlja sistemski eritematozni lupus (SLE), juvenilni dermatomiozitis (JDM), sklerodermija in vaskulitisi, med katerimi sta najpogostnejša Henoch-Schönleinova purpura in Kawasakijska bolezen. Navedene bolezni uvrščamo po mehanizmu nastanka v skupino avtoimunskih bolezni.

Vzrokov nastanka avtoimunskih bolezni je več in se medsebojno prepletajo. Ob določeni genetski predispoziciji je potreben še dodatni sprožilec. Okužbe (virusne, bakterijske in parazitarne), zdravila in tudi cepljenje lahko delujejo kot dodatni sprožilci pri razvoju avtoimunskih bolezni. Med sprožilce uvrščajo tudi kajenje, stres, izpostavitve ultravijoličnim (UV) žarkom in silikonske implante. Cepljenje je najboljši način preprečevanja okužb, po drugi strani pa lahko tudi sproži avtoimunski zaplet pri genetsko predisponiranem posamezniku (2). Na splošno korist cepljenja močno presega možnost zapletov, ki so po cepljenju 100- do 1000-krat manj verjetni kot po naravni okužbi (3). Poleg tega odločitev o cepljenju pri posamezniku z avtoimunsko boleznijo otežujejo še zdravila, ki jih bolnik prejema, saj večinoma slabijo imunski odziv (4, 5).

Pred cepljenjem je treba pri bolniku s kronično revmatsko boleznijo proučiti naslednje:

- Aktivnost bolezni (remisijo, zagon): za bolnika z aktivno, huje potekajočo sistemsko avtoimunsko boleznijo (kot so sistemska oblika juvenilnega idiopatskega artritisa, sistemskega lupusa, juvenilnega dermatomiozitisa) je cepljenje odsvetovano. Blažje potekajoče avtoimunske bolezni, kjer ne pričakujemo nenadnih hujših poslabšanj, niso kontraindikacije za cepljenje. Kadar načrtujemo uvedbo imunosupresivnega zdravljenja za otroka, ki še ni prebolel noric, lahko še pred uvedbo imunosupresivskega zdravljenja opravimo cepljenje proti njim.

- Zdravila, ki jih bolnik prejema: imunosupresijska zdravila zmanjšujejo tvorbo zaščitnih protiteles po cepljenju.
- Varnost in učinkovitost cepiva.
- Obstoječa priporočila za cepljenje.
- Optimalni čas cepljenja.

Cepljenje z mrtvimi cepivi:

Cepljenje z mrtvimi cepivi ni kontraindicirano za bolnike s kronično revmatično boleznijo, razen če imajo huje potekajočo aktivno obliko. Kadar potek bolezni to omogoča, je priporočljivo cepljenje opraviti več kot dva tedna pred načrtovano uvedbo imunosupresijskega zdravila ali vsaj 3 mesece po končanem zdravljenju. Če bolniki že prejemajo imunosupresijsko zdravljenje, je po cepljenju treba preveriti učinkovitost cepiva (4-6). Poleg cepljenja po rednem cepilnem programu je priporočljivo dodatno cepljenje proti sezonski gripi in pnevmokoknim okužbam. (6-9). Cepljenje proti sezonski gripi je varno in učinkovito tudi za bolnike, ki prejemajo biološka zdravila (10, 11).

Cepljenje z živimi oslavljenimi cepivi:

Podatki o varnosti in učinkovitosti cepljenja z živimi oslavljenimi cepivi pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi so redki, zato zanj ni mogoče izdelati natančnih priporočil. Pri odločitvi o cepljenju s posameznim živim oslavljenim cepivom je treba upoštevati stopnjo imunosupresije in aktivnost bolezni.

Metotreksat:

Dolgoročno zdravljenje z majhnim odmerkom metotreksata do 15 mg/m² telesne površine enkrat na teden načeloma ni kontraindikacija za cepljenje z živimi oslavljenimi cepivi. V nizozemski retrospektivni raziskavi so ugotovili, da je cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (OMR) varno pri otrocih z juvenilnim idiopatičnim artritisom, ki prejemajo metotreksat. Po cepljenju OMR niso ugotovili poslabšanja juvenilnega idiopatskega artritisa, učinkovitosti cepljenja pa v tej raziskavi niso proučevali (12). V prospektivni brazilski raziskavi so ugotovili, da je pri otrocih z revmatičnimi boleznimi, ki prejemajo metotreksat, cepljenje proti noricam varno in učinkovito (13).

Sistemski glukokortikosteroidi:

Cepljenje z živimi oslavljenimi cepivi je mogoče opraviti kljub sistemskemu zdravljenju z glukokortikosteroidi, če otrok prejema ekvivalent prednizolona v dnevnem odmerku manj kot 2 mg/kg telesne teže ali pri težjih otrocih od 10 kg v manjšem odmerku od 20 mg na dan in krajšem trajanju zdravljenja od 2 tednov. Večji odmerki in daljše zdravljenje s sistemskimi glukokortikosteroidi pa so kontraindikacija za cepljenje z živimi oslavljenimi cepivi (1, 4, 6).

Mikofenolatmofetil, ciklofosfamid, ciklosporin A, leflunomid, biološka zdravila:

Cepljenje z živimi oslavljenimi cepivi je večinoma odsvetovano (5). Leta 2009 je bila objavljena raziskava, v kateri so poročali, da je bila revakcinacija OMR varna in učinkovita tudi pri otrocih, ki so prejeli biološko zdravilo etanercept (14).

Pasivna zaščita:

Bolnik, ki prejema imunosupresivna zdravila in še ni prebolel noric, potrebuje ob stiku z njimi čim prej oziroma najpozneje v prvih 96 urah hiperimune gamaglobuline proti virusu varičela zoster (VZV). Če hiperimuni gamaglobulini proti VZV niso dostopni, lahko uporabimo intravenske gamaglobuline v enkratnem odmerku 400 mg/kg telesne teže. Če je od stika z noricami preteklo več kot 96 ur, je priporočljiva kemoprofilaksa z aciklovirjem v odmerku 80 mg/kg telesne teže na dan, razdeljenem na štiri enake odmerke, v skupnem trajanju 7 dni. Profilaktično zdravljenje z aciklovirjem je treba začeti v intervalu 7 do 10 dni po stiku z noricami (1, 4).

3.8.3.2. Cepljenje bolnikov s primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi

Primarne imunske pomanjkljivosti so heterogena skupina genetskih bolezni, pri katerih je okvarjeno delovanje imunskega sistema. Po mednarodni klasifikaciji ločimo primarne imunske pomanjkljivosti s prevladujočim pomanjkanjem protiteles, kombinirane T- in B-celične imunske pomanjkljivosti, prirojene okvare števila in funkcije fagocitov, pomanjkljivosti komplementnega sistema, bolezni imunske regulacije in okvare naravne odpornosti. Varnost in učinkovitost cepljenja oseb s primarno imunsko pomanjkljivostjo je odvisna od vrste in stopnje okvare imunskega sistema. Raziskave, ki bi proučevale odziv na cepljenje pri bolnikih s primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi, so redke, zato ni mogoče izdelati natančnih priporočil. Ameriški center za nadzor in preprečevanje bolezni (Center for disease control and prevention – CDC) je leta 2006 povzel priporočila za cepljenje bolnikov z oslabilnim imunskim odzivom, ki pa se ne nanašajo posebej na otroke (6). Priporočila za cepljenje otrok in mladostnikov z opredeljeno primarno imunsko pomanjkljivostjo so povzeta po priporočilih ameriškega združenja za pediatrijo in zbrana v tabeli 7 (1).

Cepljenje z mrtvimi cepivi:

Cepljenje z inaktiviranimi cepivi je priporočljivo, vendar obstaja tveganje, da pri imunsko kompromitirani osebi ne bo učinkovito in ne bo ustvarilo zadostne tvorbe zaščitnih protiteles. Poleg cepljenj iz rednega cepilnega programa je priporočljivo tudi sezonsko cepljenje proti gripi za vse otroke, starejše od 6 mesecev, pa tudi cepljenje proti pnevmokoknim okužbam. Vsa cepljenja z inaktiviranimi cepivi opravimo po običajnem cepilnem programu in z običajnimi odmerki (1, 6, 9).

Cepljenje z živimi oslabilnimi cepivi:

Za bolnike s hujšimi primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi ni priporočljivo cepljenje z živimi oslabilnimi cepivi zaradi povečanega tveganja, da bi cepilni sev povzročil bolezen. Pri blažjih okvarah imunskega sistema moramo za vsakega bolnika posebej oceniti, ali so koristi cepljenja večje od možnih neželenih učinkov (1).

Tabela 7: Cepljenje otrok in mladostnikov s primarno imunsko pomanjkljivostjo

Primarna imunska pomanjkljivost	Kontraindicirana cepiva	Učinkovitost cepiva
Prevladujoče pomanjkanje protiteles	OPV*, rumena mrzlica, živo oslabiljeno cepivo proti gripi. Možno je cepljenje proti ošpicam, ni podatkov za cepljenje proti noricam in rotavirusu.	Učinkovitost kateregakoli cepiva, ki spodbudi samo protitelesni imunski odziv, je zmanjšana. Nadomestno zdravljenje z IVIG** lahko zmanjša odziv po cepljenju proti ošpicam in noricam.
Kombinirana T- in B-celična pomanjkljivost	Vsa živa cepiva.	Vsa cepiva so neučinkovita.
Pomanjkljivost komplementnega sistema	Nobeno cepivo ni kontraindicirano.	Vsa cepiva so učinkovita, priporočljivo je dodatno cepljenje proti pnevmokoku in meningokoku.
Okvara fagocitoze	Živa bakterijska cepiva.	Vsa inaktivirana cepiva so varna in verjetno učinkovita. Živa oslabiljena virusna cepiva so večinoma varna in učinkovita.

*OPV – oralna polio vakcina

**IVIG – intravenski imunoglobulini

Priporočena literatura:

1. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, ur.. Red book: 2009 Report of the committee on Infectious diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009: 984.
2. Molina V, Shoenfeld Y. Infection, vaccines and other enviromental triggers of autoimmunity. Autoimmunity, 2005; 38: 235-45.
3. Čižman M. Cepljenje v letu 2005. Zdrav Vestn, 2005; 74: 281-4.
4. Minden K, Niewerth M, Borte M, Singendonk W, Haas JP. Immunization in children and adolescent with rheumatic diseases. Z Rheumatol, 2007; 66: 111-2.

5. Silva CA, Terreri MT, Barbosa CM, Hilario MO, Pileggi GC in sod. Immunization consensus for children and adolescents with rheumatic diseases. *Bras J Rheumatol*, 2009; 49: 562-89.
6. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK, Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 2006; 55: 24-6.
7. Malleson PN, Tekano JL, Scheifele DW, Weber JM. Influenza immunisation in children with chronic arthritis: a prospective study. *J Rheumatol*, 1993; 20: 1769-73.
8. Kanakoudi-Tsakalidou F, Trachana M, Pratsidou-Gertsi P, Tsitsami E, Kyriazopoulou-Dalaina V. Influenza vaccination in children with chronic rheumatic disease and long term immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol*, 2001; 19: 589-94.
9. CDC. Prevention and control of influenza. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 2008; 57: 1-60.
10. Fomin I, Caspi D, Levy V, Varasano N, Shalev Y, Paran D. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alfa blockers. *Ann Rheum Dis*, 2006; 65: 191-4.
11. Kapetanovic MC, Saxane T, Nilsson JA, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology*, 2007; 46: 608-611.
12. Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E, Armbrust W, Hoppenreijns EP in sod. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 1384-7.
13. Pileggi GS, de Souza CB, Ferriani VP. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases using methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res*, 2010; 62: 1034-9.
14. Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology*, 2009; 48: 144-8.

3.8.4. Cepljenje svojcev bolnikov z oslabiljenim imunskim sistemom

Imunokompetentne sorojence in druge družinske člane, ki so v stiku z imunsko kompromitiranim otrokom, lahko cepimo po veljavnem cepilnem programu. Odsvetovano je cepljenje z oralno polio vakcino zaradi možnega prenosa cepilnega virusovega seva. Če je možnost kontaktne okužbe, lahko sorojence in družinske člane cepimo proti OMR, noricam in rotavirusu. Po cepljenju proti noricam so redko opisali kontaktni prenos, zato pri pojavu izpuščaja po cepljenju priporočajo fizično osamitev cepljene osebe od imunsko kompromitiranega bolnika (1). Vsi sorojenci in družinski člani, ki so starejši od 6 mesecev, morajo biti cepljeni proti sezonski gripi z inaktiviranim cepivom (2). Po cepljenju proti rotavirusom je potrebna dobra higiena, zlasti po stiku z blatom cepljenih dojenčkov vsaj še 1 teden po cepljenju (3).

Priporočena literatura

1. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK, Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep, 2006; 55: 24-6.
2. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, ur.. Red book: 2009 Report of the committee on Infectious diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009: 984.
3. CDC. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on immunization Practices (ACIP). MMWR, 2006; 55: 1-13.

3.8.5. Cepljenje oseb s posebnimi indikacijami

Marta Grgič Vitek, Jožef Pretnar

3.8.5.1. Cepljenje bolnikov po presaditvi krvotvornih matičnih celic*

Cepljenje oseb po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC) je potrebno, ker se titri protiteles proti boleznim, ki jih preprečujemo s cepljenjem, zmanjšujejo od enega do štirih let po presaditvi, če oseba ni popolno cepljena.

Nekatere bolezni (pnevmokokne okužbe, okužbe s Hib, gripa) pomenijo večje tveganje za osebe po presaditvi, zato morajo biti ponovno cepljene zaradi ponovne pridobitve imunosti. S cepljenjem lahko začnemo 6 do 12 mesecev po presaditvi krvotvornih matičnih celic

(PKMC), večinoma je priporočljiv začetek po 12 mesecih. Proti gripi lahko cepimo že 4 do 6 mesecev po PKMC. Če cepimo prej kot po 6 mesecih, bo mogoče potreben še en odmerek. Proti pnevmokoknim okužbam lahko cepimo že 3 do 6 mesecev po PKMC. Z živimi cepivi ne smemo začeti cepljenja prej kot 24 mesecev po PKMC.

Tabela 8: Priporočila za cepljenje po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC)1

Cepljenje proti boleznim	Priporočilo	Priporočena shema (meseči po presaditvi)
Pnevmokokne okužbe – konjugirano cepivo (PCV)	da	3 odmerki (na primer 3, 6, 12 ali 6, 9, 12)
Pnevmokokne okužbe – polisaharidno cepivo (PPV)	da (> 2 leti)	1 odmerek (14) kot 4. odmerek po PCV*
Davica in tetanus + oslovski kašelj – vsaj 1 odmerek.**	da	3 odmerki (12, 14, 24)
Okužbe s Hib – konjugirano cepivo	da	3 odmerki (12, 14, 24)
Otroška paraliza – inaktivirano cepivo (IPV)	da	3 odmerki (12, 14, 24)
Meningokokne okužbe – 4-valentno cepivo	Pri večjem tveganju za okužbe (kot za preostalo populacijo)	1 odmerek
Gripa	da (sezonsko)	1 odmerek (4-6)
Hepatitis B	Kot za ostalo populacijo	3 odmerki (12, 14, 24)

* Pri bolnikih s kronično reakcijo presadka proti gostitelju (slabši odgovor na PPV) se priporoča PCV tudi za 4. odmerek.

** Uporabimo 3-valentno cepivo proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju, na primer za 1. odmerek.

Priporočena literatura:

Pretnar J, Zakotnik B (za Združenje hematologov Slovenije SZD). Smernice za cepljenje bolnikov po presaditvi krvotvornih matičnih celic. Zdrav Vestn 2010; 79 (5): 400-2.

¹ Povzeto po: Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, R Wingard J, J-A H Young & M J Boeckh. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Bone Marrow Transplant. 2009;44(8):453-5.

3.8.5.2. Cepljenje ob poškodbi

Poškodba otroka ali odraslega zahteva posebno obravnavo. Oskrba rane poteka po uveljavljeni doktrini. O indikaciji za sočasno cepljenje se odločimo glede na okoliščine poškodbe. Pred odločitvijo o cepljenju preverimo:

- ali je rana tetanogena,
- ali je rana posledica poškodbe s predmeti, pri katerih obstaja možnost, da so okuženi z virusom hepatitisa B ali HIV,
- ali je rano povzročila žival, ki je bila stekla ali sumljiva na steklino.

3.8.5.2.1. Imunoprofilaksa proti tetanusu ob poškodbi

Po preverjanju imunskega stanja zaščite proti tetanusu na podlagi pisnih dokumentov se odločimo za število potrebnih odmerkov cepljenja in morebitno zaščito s specifičnim imunoglobulinom.

Tabela 9: Zaščita proti tetanusu glede na cepilno stanje in vrsto poškodbe

Cepilno stanje		Majhna, čista rana		Vse druge rane	
Število odmerkov	Število let od zadnjega odmerka	Cepivo	Tetanusni imunoglobulin	Cepivo	Tetanusni imunoglobulin (250 IE)
neznano ali < 3	–	DA*	NE	DA*	DA
≥ 3	< 5	NE	NE	NE	NE
≥ 3	5 do 10	NE	NE	DA **	NE
≥ 3	> 10	DA **	NE	DA **	NE

* Začnemo ali nadaljujemo cepljenje (do popolnega bazičnega cepljenja – 3 odmerki).

** samo en poživitveni odmerek.

3.8.5.2.2. Imunoprofilaksa proti hepatitisu B ob poškodbi

Osebo, ki se je poškodovala z materialom, morebiti okuženim z virusom hepatitisa B je treba po predhodni oskrbi rane čimprej napotiti na območni zavod za zdravstveno varstvo, kjer epidemiolog oceni tveganje in odredi potrebne ukrepe.

Osebo, ki se je poškodovala z materialom, morebiti okuženim s humanim virusom človeške imunске pomanjkljivosti (HIV), je treba po predhodni oskrbi rane, čimprej napotiti na *Kliniko za nalezljive bolezni in vročinska stanja, Ljubljana, Japljeva 2.*

Tabela 10: Zaščita proti hepatitisu B glede na cepilno stanje in status izvornega vzorca

Cepilno stanje poškodovanca	Status izvornega vzorca	Cepivo in odmerjanje
necepljen ali nepopolno cepljen ali ni dokazov o cepljenju	neznan ali pozitiven	humani imunoglobulin proti hepatitisu B in popolno cepljenje proti hepatitisu B*
necepljen ali nepopolno cepljen ali ni dokazov o cepljenju	negativen	popolno cepljenje proti hepatitisu B
cepljen (zaščitna raven protiteles < 10 IE)	neznan ali pozitiven	humani imunoglobulin proti hepatitisu B in 1 odmerek cepiva
cepljen (zaščitna raven protiteles < 10 IE)	negativen	samo 1 odmerek cepiva
Cepljena (zaščitni nivo protiteles > 10 IE)	neznan ali negativen ali pozitiven	nič

*Popolno cepljenje ob poškodbi pomeni 4 odmerke cepiva po shemi 0,1,2,12.

3.8.5.2.3. Imunoprofilaksa proti steklini

Če je poškodbo (ugriz) povzročila žival, je treba posumiti na možnost stekline. Ob utemeljenem sumu je treba po predhodni oskrbi rane in cepljenju proti tetanusu poškodovanca napotiti v specialistično, antirabično ambulanto pristojnega območnega zavoda za zdravstveno varstvo.

Priporočena literatura

CDC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011;60(No. RR-2):1-60.

Atkinson WL, Kroger AL, Pickering LK. General immunization practices. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines. 5th ed. Saunders Elsevier; 2008. p. 83-109.

3.9. Nadzorovano cepljenje v bolnišnici

Cepljenje se v skladu z dobro prakso varno in učinkovito izvaja na primarni ravni. Izjemoma je smiselno, da se cepljenje opravi pod nadzorom na sekundarni ali terciarni ravni. Indikacije za cepljenje pod nadzorom v bolnišnici morajo biti dobro opredeljene, da ne prihaja do neenakosti obravnav oziroma nepotrebnih obremenjenosti bolnišnic.

Bolezni in stanja, ko se zdravnik lahko odloči za cepljenje pod nadzorom v bolnišnici so:

1. Hujši lokalni ali sistemski zapleti po predhodnem odmerku cepiva, kot npr.:
 - telesna temperatura $\geq 40,5$ °C v 48 urah po predhodnem odmerku petvalentnega cepiva;
 - kolapsno ali šokovno stanje v 48 urah po predhodnem odmerku petvalentnega cepiva;
 - krči v 3 dneh po predhodnem odmerku petvalentnega cepiva;
 - boleč, neutolažljiv jok >3 ure v 48 urah po predhodnem odmerku petvalentnega cepiva;
 - Guillain-Barréjev sindrom (GBS) v 6 tednih po predhodnem odmerku cepiva, ki vsebuje tetanusni toksoid.
2. Osnovna bolezen ali zdravstveno stanje, kjer specialist ustrezne stroke svetuje cepljenje pod nadzorom.
3. Dokumentiran hud zaplet po cepljenju v ožji družini.
4. Dokumentirana hujša sistemska preobčutljivostna reakcija na snovi, ki se lahko v sledovih pojavljajo v cepivih (npr. znana sistemska ali anafilaktična reakcija na jajčne beljakovine).

4. Neželeni učinki, pridruženi cepljenju

Veronika Učakar
Alenka Kraigher



Kot po drugih zdravilih je tudi po cepljenju možen pojav neželenih učinkov. Neželeni učinki po cepljenju so večinoma blagi in prehodni. Resni neželeni učinki so izjemno redki. Za posameznika je tveganje, da bo dobil okvaro zaradi cepljenja bistveno manjše, od tveganja, da bo utrpel okvaro zaradi zapletov nalezljive bolezni.

Podatke o neželenih učinkih po cepljenju zbirajo v vseh treh fazah kliničnih raziskav, preden cepivo registrirajo oziroma uvedejo v široko uporabo. Možni neželeni učinki so navedeni v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (Summary Product Characteristics – SPC), ki je na voljo za vsako cepivo.

Zelo pomembna je četrta faza oziroma spremljanje varnosti cepiv tudi potem, ko so ta že v široki uporabi. To je tako imenovano postregistracijsko spremljanje varnostnega profila, ki je namenjeno zaznavanju in proučevanju zelo redkih in novih neželenih učinkov, ki predhodno niso bili zaznani zaradi omejenega števila oseb, vključenih v prve tri faze kliničnih raziskav.

Postregistracijskemu spremljanju neželenih učinkov so namenjeni tudi različni nacionalni sistemi spremljanja neželenih učinkov, ki so večinoma pasivni. Tudi v Sloveniji je vzpostavljen nacionalen sistem spremljanja neželenih učinkov po cepljenju kot Register stranskih pojavov po cepljenju na IVZ. Vanj zdravniki prijavijo neželene učinke, ki se pojavijo v časovni povezavi s katerikoli cepljenjem v Sloveniji. Vse neželene učinke prijavljene v Register stranskih pojavov po cepljenju na IVZ se posreduje Javni agenciji republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). JAZMP obvešča posamezne proizvajalce cepiv, o resnih neželenih učinkih pa tudi Evropsko agencijo za zdravila (EMA - European Medicines Agency). Pričakovano je, da bodo uporabniki cepiv neželene učinke v praksi zgodaj zaznali, jih pravočasno sporočili, pristojni organi pa sproti raziskovali, analizirali podatke in hitro ukrepali, če bo potrebno.

Definiciji neželenega učinka in resnega neželenega učinka, ki jih uporabljajo vsi veliki sistemi pasivnega spremljanja pa tudi Evropska agencija za zdravila (EMA) sta navedeni v nadaljevanju. Obe definiciji uporabljamo tudi v Sloveniji za namene Registra stranskih pojavov po cepljenju.

Neželen učinek (dogodek) po cepljenju je dogodek, ki je v časovni povezavi s cepljenjem in je lahko (ni pa nujno) vzročno povezan s cepljenjem oz. cepivom.

Neželeni učinki (dogodki) po cepljenju lahko vključujejo:

- "prave" ali "resnične" neželene učinke,
- koincidenca - časovno zaporedje oz. sosledje dogodkov, ki bi se zgodili, tudi če oseba ne bi bila cepljena,
- napake, povezane z nepravilno pripravo cepiva, nepravilnim rokovanjem s cepivom ali njegovim dajanjem,
- predhodno nepoznane dogodke, ki jih ne moremo povezati s cepivom ali njegovim dajanjem.

Resen neželeni učinek (dogodek) po cepljenju je vsak neželen učinek, ki ima za posledico:

- neposredno življenjsko ogroženost,
- trajno ali pomembno nezmožnost ali nesposobnost,
- prirojeno anomalijo,
- drugo klinično pomembno stanje,
- zahteva bolnišnično obravnavo ali podaljšanje obstoječe bolnišnične obravnave,
- smrt kot skrajno možnost.

Neželene učinke po cepljenju lahko razdelimo v tri glavne skupine (tipe):

- lokalne,
- sistemske in
- alergične reakcije.

Lokalne reakcije, kot so bolečina, oteklina in rdečina na mestu cepljenja, so ponavadi najmanj resne (hude) in najpogostejše; običajno so kratkotrajne, minejo samodejno – brez ukrepanja in izjemno redko puščajo posledice.

Sistemske reakcije (na primer povišana telesna temperatura) se pojavijo redkeje kot lokalne reakcije, lahko so podobne blagi obliki bolezni, proti kateri cepimo, a zelo redko pomenijo zdravstveno tveganje. Takšne reakcije so pogostejše po cepljenju z živimi oslavljenimi cepivi, kot je na primer cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam. Sistemske reakcije so le redko resne ali življenjsko nevarne.

Hude alergične reakcije so lahko tudi najresnejše, vendar najmanj pogoste. Anafilaksija je najresnejša oblika alergične reakcije, ki pa se pojavi približno enkrat na milijon cepljenj.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SPC) vsebuje najpomembnejše podatke o cepivu, vključno s sestavinami in neželenimi učinki, ki so jih opazili v predregistracijskih raziskavah in po njih.

Zanesljivi in sveži podatki o cepivih so objavljeni na strani Evropske agencije za zdravila (European medicines agency – EMA): www.ema.europa.eu/. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) objavlja informacije na spletnih straneh v različnih evropskih jezikih: <http://www.euro.who.int/vaccine/related/>.

Nekaj podatkov je na voljo tudi v slovenskem jeziku: www.ivz.si in na spletni strani ameriških Centrov za nadzor in preprečevanje bolezni (Centers for diseases control and prevention): www.cdc.gov/vaccines/. Definicije nekaterih hujših neželenih učinkov po cepljenju pa najdemo na strani: www.brightoncollaboration.org/.

Priporočena literatura:

Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance Summaries. Surveillance for Safety After Immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)-United states, 1991-2001. MMWR 2003;52 (No. SS-1).

Iskander JK, Chen RT. Vaccine preventable diseases. Part 2: Public health surveillance for vaccine adverse events. In: M'ikanatha NM, Lynfield R, Van Benbden CA, de Valk H, editors. Infectious Disease Surveillance. 1st ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007: 241-53.

World Health Organization. Immunization Safety Surveillance. WHO, Western Pacific Regional Office (WPRO)/EPI/99.01.

4.1. Sinkopa

Metka Horvat

Pričakovano, vendar ne pogosto, se ob cepljenju pojavi sinkopa (omedlevica). Pri cepljenju skupine mladoletnikov lahko pojav sinkope pri eni osebi sproži omedlevico še pri drugih iz skupine. Sinkopa ali omedlevica je nenadna kratkotrajna (največkrat traja le nekaj sekund), prehodna izguba zavesti, ki nastane zaradi znižanja krvnega tlaka, s posledičnim zmanjšanim možganskim pretokom krvi in premajhno oskrbo možganov s kisikom.

Presinkopa se kaže s prodromalnimi znaki (slabostjo, vrtoglavico); če jih ne zaznamo, vodijo v sinkopo.

Najpogostnejša oblika je vazovagalna sinkopa, ki nastane zaradi nevrološkega vpliva vagusa na srce in ožilje, kot odgovor na dražljaje, kot so bolečina, strah, poškodba, stresni dogodki.

Dejavniki, ki povečujejo možnost sinkope:

- gneča ali natrpani, neprezračeni prostori, vročina,
- slaba telesna kondicija,
- slabokrvnost, menstruacija, manjše izgube krvi (zaradi poškodbe ipd.), dolgotrajno ležanje v postelji,
- povišana telesna temperatura (na primer pri virusi),
- organske bolezni srca,
- nevrološki vzroki, prehodni ishemični napad, subklavijski sindrom, nenaden premik vratu,
- hipoglikemija,
- dolgotrajno stanje (vazodilatacija žilja nog zaradi vazomotoričnega vzroka).

Klinični znaki sinkope

Značilni simptomi se stopnjujejo: omotičnost, vrtoglavica, bledica kože, hladna, potna koža, motnje vida (zamegljen vid), bradikardija, hipotonija, tinitus, drgetanje, popolna izguba vida, šibkost okončin, hiperventilacija, kolaps.

Sinkopa se pri mlajših otrocih od pet let pojavi le izjemoma, pri katerih se kaže kot bruhanje prestrašenost, zadrževanje dihanja in apneja. Nekateri otroci se branijo cepljenja s kričanjem in begom. Pomembno je, da otroka pred cepljenjem pomirimo, mu razložimo njegov namen (ustrezno njegovi starosti).

Sinkopa je najbolj značilna za mladostnike. Ocenjujejo, da se od 45 do 62 % sinkop zgodi mladostnikom, starim od 10 do 19 let. Raziskava pri študentih (povprečno starih 21 let) je pokazala, da je 47 % žensk in 24 % moških že doživelo vsaj eno epizodo sinkope.

Sinkopa po cepljenju

Skoraj vsa cepljenja/cepiva lahko povzročijo postvakcinalno sinkopo. Največ sinkop je povezanih s cepivom proti okužbam s HPV, Di-Te, MCV4 (konjugirano meningokokno cepivo). Sinkopa se lahko pojavi kadarkoli po cepljenju, 80 % pa se jih pojavi v prvih 15 minutah po cepljenju.

Zdravljenje

Sinkopa traja nekaj sekund do eno ali dve minuti in ne potrebuje posebnega zdravljenja, zadostuje namestitev v ležeči položaj, z dvignjenimi (prekrižanimi) nogami. Glava mora biti dovolj nizko, da lahko pride kri v možgane. Če prizadeto osebo držimo pokonci, bodo možgani še naprej brez krvi in nezavest bo trajala dlje. Nekateri svetujejo pitje malo slane ali sladke vode. Prizadetega moramo opazovati in spremljati njegove vitalne funkcije, RR, opraviti avskultacijo ...

Ko je oseba spet pri zavesti in ni več zmedena, se spominja opozorilnih znakov. Prav po tem lahko ločimo, da ni imela epileptičnega napada, pri katerem bi bili poleg zmedenosti prisotni še utrujenost in dremavost.

Preprečevanje težav zaradi cepljenja

Hiperventilacija je akutno stanje anksioznosti, ki nastane kot posledica dajanja injekcije (tudi cepljenja). Zgodi se, zlasti kadar je oseba pred cepljenjem vznemirjena ali če je že kdaj prej nanj reagirala panično. Če oseba začne po cepljenju hiperventilirati, jo pomirjujoče posedemo in pomirimo ter spodbujamo, naj diha počasi, skozi stisnjene ustnice. Pomaga, če dihamo skupaj z njo in ji svetujemo, naj eno roko položi na trebuh pod rebra, drugo na prsni koš ter tako preusmeri pozornost na drugo dogajanje. Dokler se njeno dihanje ne umiri, ostanemo z njo. Osebo zaprosimo, naj si pokrije usta in eno nosnico ter diha le skozi drugo, jo spodbujamo, naj kašlja in se pogovarja ali pa počasi ponavlja abecedo, šteje in podobno.

Priporočena literatura:

Braun MM, Patriarca PA, Ellenberg SS. Syncope after immunization. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine 1997; 151(3):255-59.

4.2. Alergične reakcije

Tadej Avčin

Po cepljenju lahko pride do alergične reakcije na sestavine cepiva (antigen, beljakovino, stabilizator, antibiotik itd.), zato je treba pred cepljenjem dobiti podatke o morebitni alergiji ali alergični reakciji na predhodna cepljenja, po cepljenju pa cepljeno osebo opazovati vsaj pol ure.

Alergični odziv se lahko pokaže kot lokalna ali generalizirana urtikarija, Quinckejev edem ali anafilaktični šok.

Urtikarijo spoznamo po srbečih, pordelih, nad raven kože dvignjenih, ostro omejenih, včasih med seboj zlivajočih se spremembah kože. Lahko se ponovi.

Quinckejev edem se kaže s srbenjem kože in otekanjem obraza, zlasti okoli oči, ustnic in tudi druge po koži, nevarno je predvsem otekanje žrela in grla, ki lahko povzroči dihalno stisko.

Anafilaktični odzivi

Anafilaktični šok je akutna, življenje ogrožajoča preobčutljivostna reakcija z multiorgansko prizadetostjo. Osnovni anafilaktični mehanizem je vezava alergena s specifičnimi protitelesi IgE na mastocitih in bazofilcih ter sproženje izločanja vazoaktivnih mediatorjev na čelu s histaminom in triptazo.

Anafilaksija po cepljenju je izredno redek zaplet, in sicer s pogostnostjo 1 do 10 primerov na milijon uporabljenih cepiv. Razvije se lahko po vseh cepivih. V zadnjih letih je bila največkrat opisana v povezavi z atenuiranimi virusnimi cepivi proti OMR, rumeni mrzlici in gripi. Vzrok zanjo je redko imunizirajoči antigen v cepivu, pogosteje jo povzročijo druge sestavine, kot so jajčne beljakovine, želatina, antibiotiki in stabilizatorji. Z natančnimi anamnestičnimi podatki lahko večino anafilaksij ločimo od vazovagalne sinkope, ki je mnogo pogostejša in je obenem tudi glavna diferencialna diagnoza. Pri večini otrok s sumom na anafilaksijo lahko po ustrezni alergološki obravnavi nadaljujemo s prilagojenim programom cepljenja.

Klinični anafilaktični znaki in simptomi

Za anafilaksijo je značilen nenaden začetek, hitro napredovanje simptomov in znakov ter prizadetost več organskih sistemov, pri čemer je najznačilnejša prizadetost kože, dihal in srčnožilnega sistema. Srbenje dlani, podplatov in obraza je lahko zgodnji znak razvijajoče se anafilaksije. Prisotnost sprememb na koži in sluznicah (koprivnica ali angioedem ali oboje) je ključna za razlikovanje anafilaksije od drugih sindromov s podobno klinično sliko, kot sta na primer septični šok ali vazovagalna sinkopa. Pri hujših reakcijah se razvijejo simptomi v zgornjih dihalih (stridor, disfonija, dispneja) ali bronhospazem ali vse hkrati. Znižanje krvnega tlaka in šok sta redko zgodnja klinična anafilaktična dogodka pri otrocih. Ob znižanju krvnega tlaka se pojavita omedlevica in motnje zavesti. Pri nekaterih bolnikih z najhujšimi oblikami

anafilaksije se kožne spremembe ne razvijejo, temveč pride do zelo nagle odpovedi dihal in srčnožilnega sistema z asistolijo in smrtjo. Pri anafilaksiji se včasih pojavijo tudi močne bolečine (kolike) v trebuhu skupaj z bruhanjem ali drisko ali oboje hkrati (1-23).

Anafilaksija lahko nastopi pri kateremkoli načinu dajanja cepiva (oralnem, intramuskularnem, subkutanem ali intravenskem). Pri večini bolnikov se anafilaktični simptomi in znaki razvijejo manj kot eno uro po cepljenju, pri nekaterih pa že v nekaj minutah po cepljenju. Redko so poročali o razvoju anafilaksije do 12 ur po cepljenju, opisani pa so tudi posamični primeri bifazičnega poteka anafilaksije do 72 ur po cepljenju.

Prepoznavna anafilaksije vedno temelji na anamnestičnih podatkih in kliničnem pregledu, med laboratorijskimi diagnostičnimi testi pa je koristno določanje serumske koncentracije triptaze, ki se ob anafilaksiji sprošča iz aktiviranih mastocitov. Odvzem krvi za določitev triptaze moramo opraviti v 6 urah od začetka simptomov, najbolje 60 do 90 minut po začetku simptomov, ko triptaza doseže največjo serumsko koncentracijo. Pri ugotavljanju vzročnega alergena za anafilaksijo je lahko v pomoč določitev specifičnih protiteles IgE (23).

Diferencialno-diagnostično moramo anafilaksijo ločiti od vazovagalne sinkope in tako imenovanih 'anafilaktoidnih' reakcij. Vazovagalno sinkopo običajno sproži kombinacija bolečine, strahu in vznemirjenja ob cepljenju; najpogosteje se pojavi pri mladostnikih, zlasti med skupinskimi obveznimi cepljenji v šoli. Prvi simptomi sinkope so navadno omedlevica, slabost in hiperventilacija, zaradi slednje se pojavijo občutek težkega dihanja, mravljinčenje v prstih na rokah in nogah, redko pa tudi konvulzije. Pri 'anafilaktoidnih' reakcijah pride do izločanja vazoaktivnih mediatorjev zaradi različnih kemičnih in fizikalnih sprožilcev, neodvisno od specifičnih protiteles IgE. Najpogosteje se pojavljajo pri cepivih, ki vsebujejo aluminijeve soli, in verjetno nastanejo zaradi nepravilnega intravenskega vbrizganja cepiva. Pri anafilaksiji in 'anafilaktoidnih' reakcijah se pojavljajo enaki simptomi in znaki, tako da jih samo na osnovi klinične slike ne mogoče razločevati (24).

Zdravljenje anafilaksije

Anafilaksijo lahko sproži vsako cepivo, zato mora vsak cepilni center imeti izurjeno zdravstveno osebje, ki jo mora pravočasno prepoznati in takoj začeti zdraviti. Poleg tega mora imeti tudi ustrezno opremo za vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti in za zdravljenje šokovnih stanj (25). Skoraj vse hujše sistemske alergijske reakcije se razvijejo v 20 minutah po cepljenju, zato priporočamo, naj ostane otrok v tem času na opazovanju v čakalnici. Za zdravljenje anafilaksije veljajo enaka pravila ne glede na vzročni alergen (1, 23). Če se pojavi, je treba upoštevati zaporedje ukrepov ob anafilaksiji po cepljenju, ki so:

Pregled odzivnosti, temeljni postopki oživljanja: sprostitvev dihalnih poti, preverjanje spontanega dihanja, ocena krvnega obtoka in ocena stanja zavesti.

Postavitev diagnoze in prekinitvev stika z alergenom: Pomisliti je treba na možnost anafilaksije, če otrok po cepljenju kaže znake dihalne stiske ali nizkega krvnega tlaka ali obojega. Diagnozo

dotatno potrjuje prisotnost značilnih kožnih sprememb. Otroka je treba postaviti v Trendelenburgov položaj z dvignjenimi nogami. Če je glavna težava dihalna stiska, je morebiti primernejši sedeči položaj.

Kisik: Če je razpoložljivo, takoj začeti zdravljenje s 100-% kisikom skozi obrazno masko s takšnim pretokom, da doseže $SaO_2 > 94 \%$.

Adrenalin: Če so prisotni znaki dihalne stiske ali šoka, damo subkutano ali intramuskularno adrenalin v koncentraciji 1 : 1000 (1 mg/ml) v odmerku 0,01 mg/kg telesne teže. Pri koncentraciji 1 : 1000 odmerek 0,01 mg/kg ustreza količini 0,01 ml/kg. Maksimalni odmerek adrenalina znaša 0,5 mg (0,5 ml koncentracije 1 : 1000). Če ni kliničnega izboljšanja, ponovno damo adrenalin v enakem odmerku na vsakih 5 do 10 minut, dokler se klinično stanje ne stabilizira. Adrenalin se hitreje in bolje absorbira po intramuskularnem kot subkutanem vnosu, zato je pri anafilaksiji priporočljivejše intramuskularno dajanje.

Izogibati se je treba intravenskim dajanjem adrenalina, razen v globokem šoku, ki neposredno ogroža življenje, ali med anestezijo. Intravensko dajemo enak odmerek adrenalina, vendar ga moramo dodatno razredčiti s fiziološko raztopino do koncentracije 1 : 10.000 (0,1 mg/ml). Pri koncentraciji 1 : 10.000 odmerek 0,01 mg/kg ustreza količini 0,1 ml/kg. Intravenski adrenalin je treba vbrizgavati počasi v manjših alikvotih po 0,1 mg (1 ml koncentracije 1 : 10.000) in hkrati na monitorju stalno spremljati srčno frekvenco in krvni tlak. Resnejši zapleti med tem dajanjem so lahko motnje srčnega ritma, miokardni infarkt, pljučni edem in možganske krvavitve. Intravensko zdravljenje z adrenalinom je redko indicirano zunaj bolnišnice.

Intravenski pristop in tekočinsko zdravljenje: Po vnosu adrenalina je treba čimprej zagotoviti intravenski pristop in nastaviti infuzijo 20 ml/kg fiziološke raztopine, ki naj teče 30 minut. Če se krvni tlak ne zviša na normalo, dodaj še 20 ml/kg kristaloidne ali koloidne raztopine.

Antihistaminik: Za zdravljenje anafilaksije uporabljamo antihistaminik klemastin, ki ga damo intravensko. Otrokom, mlajših od 7 let, dajemo klemastin intravensko v odmerku 0,25 do 0,5 mg, starejšim od 7 let v odmerku 0,5 do 1 mg, odraslim pa 2 mg. Pri začetnih znakih anafilaksije lahko damo otroku tudi hitro delujoči peroralni antihistaminik (npr. loratadin, desloratadin, cetirizin, levocetirizin, feksofenadin).

Glukokortikosteroidi: Najprimernejši glukokortikosteroid je hidrokortizon, ki ga dajemo intravensko v odmerku 4 do 7 mg/kg. Verjetno hidrokortizon v zdravljenju anafilaksije ne učinkuje že prvo uro po vnosu, je pa pomemben, ker preprečuje in zdravi pozne reakcije, ki se lahko pojavijo še 24 ur po prvem anafilaktičnem zagonu. Če se stanje poslabša, lahko dajanje hidrokortizona ponavljamo v enakem odmerku na 6 ur. Njegova alternativa je metilprednizolon, ki ga damo intravensko v ekvivalentnem odmerku 1 do 2 mg/kg. V primeru poslabšanja lahko dajanje metilprednizolona ponavljamo v enakem odmerku na 6 ur.

Nadaljnje zdravljenje: Če se šok pogloblja in ne odziva na zdravljenje z intramuskularnim adrenalinom in infuzijo tekočin, preidemo na kontinuirano infuzijo adrenalina v odmerku 0,1 do 5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Hkrati moramo na monitorju stalno spremljati srčno frekvenco in krvni tlak. Pri hudi zapori v spodnjih dihalih dodatno zdravimo s kratkodelujočimi bronhodilatatorji v obliki inhalacij (npr. salbutamola) po shemi za akutno poslabšanje astme.

Vsakega otroka, ki je doživel anafilaksijo po cepljenju, moramo napotiti v bolnišnico na 24-urno opazovanje zaradi možnosti ponovnega zagona. Večina otrok se uspešno odzove že na začetno zdravljenje (na adrenalin, tekočinsko zdravljenje, antihistaminik, glukokortikosteroid) in popolnoma okreva. Neuspeh začetnega zdravljenja je pogostejši, če otrok dobi prvi odmerek adrenalina šele po 30 minutah od začetka reakcije. Po uspešnem začetnem zdravljenju mora otrok redno prejemati antihistaminik vsaj še 48 ur po reakciji.

Če anamnestični podatki in klinični potek kažejo na možnost anafilaksije po cepljenju, je potrebna nadaljnja obravnava v alergološki ambulanti. Za uspešno diagnostiko alergije na cepivo so bistveno pomembni anamnestični podatki o vrsti cepiva (vključno z imenom proizvajalca in serijsko številko), času začetka specifičnih simptomov po cepljenju, izpostavljenosti drugim potencialnim alergenom, prejetih zdravilih, trajanju simptomov, morebitnih zapletih ob prejšnjih cepljenjih in o anamnezi drugih alergijskih bolezni. Pri otrocih s sumom na takojšnjo preobčutljivostno reakcijo po cepljenju opravimo kožne in serološke alergološke teste za posamezne sestavine oziroma vsa cepiva (26).

Odločitev o nadaljnjem cepljenju pri otroku s sumom na anafilaksijo moramo sprejeti individualno, in sicer glede na ocenjeno tveganje za ponovno reakcijo ob revakcinaciji in resnost tveganja za okužbo. Če na primer izvajamo cepljenje v sklopu zdravljenja po izpostavljenosti virusu stekline, zaradi tveganja velike smrtnosti ne obstajajo kontraindikacije za nadaljevanje cepljenja. V drugih primerih, kjer je manjše tveganje za razvoj bolezni, se mora lečeči zdravnik za vsakega posameznega bolnika odločiti o smiselnosti opustitve cepljenja. V večini primerov je priporočljivo nadaljevanje cepljenja v cepilnem centru v bolnišnici z ustrežno opremo in izkušenim osebjem (26). V primeru pozitivnih kožnih testov na cepivo je možna izvedba frakcioniranega cepljenja (23).

Priporočena literatura:

1. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007; 62: 857-71.
2. Zent O, Arras-Reiter C, Broeker M, Hennig R. Immediate allergic reactions after vaccinations--a post-marketing surveillance review. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 21-5.

3. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112: 815-20.
4. Martín-Muñoz MF, Pereira MJ, Posadas S, et al. Anaphylactic reaction to diphtheria-tetanus vaccine in a child: specific IgE/IgG determinations and cross-reactivity studies. *Vaccine* 2002; 20: 3409-12.
5. Mayorga C, Torres MJ, Corzo JL, et al. Immediate allergy to tetanus toxoid vaccine: determination of immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to allergenic proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 238-43.
6. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 867-72.
7. Carapetis JR, Curtis N, Royle J. MMR immunisation. True anaphylaxis to MMR vaccine is extremely rare. *BMJ* 2001; 323: 869.
8. Pool V, Braun MM, Kelso JM, et al. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. *Pediatrics* 2002; 110: e71.
9. Coop CA, Balanon SK, White KM, Whisman BA, Rathkopf MM. Anaphylaxis from the influenza virus vaccine. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146: 85-8.
10. Kelso JM, Mootrey GT, Tsai TF. Anaphylaxis from yellow fever vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 698-701.
11. Fishbein DB, Yenne KM, Dreesen DW, et al. Risk factors for systemic hypersensitivity reactions after booster vaccinations with human diploid cell rabies vaccine: a nationwide prospective study. *Vaccine* 1993; 11: 1390-4.
12. Fritsche PJ, Helbling A, Ballmer-Weber BK. Vaccine hypersensitivity – update and overview. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: 238-46.
13. Freigang B, Jadavji TP, Freigang DW. Lack of adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine in egg-allergic children. *Ann Allergy* 1994; 73: 486–8.
14. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995; 332: 1262–6.
15. Murphy KR, Strunk RC. Safe administration of influenza vaccine in asthmatic children hypersensitive to egg protein. *J Pediatr* 1985; 106: 931–3.

16. James JM, Zeiger RS, Lester MR, Fasano MB, Gern JE, Mansfield LE, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998; 133: 624–8.
17. Patja A, Mäkinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001; 107: E27.
18. Kwittken PL, Rosen S, Sweinberg SK. MMR vaccine and neomycin allergy. *Am J Dis Child* 1993; 147: 128–9.
19. Zheng W, Dreskin SC. Thimerosal in influenza vaccine: an immediate hypersensitivity reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 574–5.
20. Cox NH, Moss C, Forsyth A. Allergy to non-toxoid constituents of vaccines and implications for patch testing. *Contact dermatitis* 1988; 18: 143–6.
21. Smith RE, Wolnitski C. Allergic reactions to tetanus, diphtheria, influenza, and poliomyelitis immunization. *Ann Allergy* 1962; 20: 809–13.
22. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981; 68: 650–60.
23. American Academy of Pediatrics. Active and passive immunization. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on infectious diseases*, 28th ed. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics; 2009: 1-104.
24. Nokleby H. Vaccination and anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6: 9-13.
25. Hagenbarth MA. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Preparing for pediatric emergencies: drugs to consider. *Pediatrics* 2008; 121: 433-43.
26. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics* 2008; 122: e771-7.

4.3. Priporočila za ravnanje ob pojavu neželenih učinkov

Vesna Plevnik Vodušek, Veronika Učakar

Ukrepi zaradi neželenih učinkov so lahko potrebni že v ambulanti, neposredno po cepljenju ali pozneje na domu.

V ambulanti morajo biti na razpolago oprema in ustrezna zdravila, če pride do anafilaktične reakcije. Osebe mora biti izurjeno za ravnanje v teh primerih.

Lokalne neželene učinke (bolečino, rdečino, oteklino na mestu cepljenja) lajšamo z obkladki hladne fiziološke raztopine ali navadne vode. Ne dajemo ledu niti alkoholnih obkladkov, saj bi lokalno reakcijo še povečali.

Ob povišani telesni temperaturi čez 38,5 °C dajemo antipiretike. Preventivno jih uporabljamo le v izjemnih primerih, na primer otrokom z vročinskimi krči ali če je cepljeni imel povišano telesno temperaturo pri prejšnjih cepljenjih.

Staršem moramo pojasniti, da so blagi neželeni učinki lahko pričakovani in da je običajno smiselno lajšanje težav, zdravljenje pa je le redko potrebno. Povišana telesna temperatura se po cepivu proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (DTP) pojavi nekaj ur po cepljenju in lahko traja do 48 ur. Izpuščaj po cepljenju proti ošpicam in rdečkam pa se lahko pojavi čez 10 do 14 dni, oteklina obušenih slinavk pa do mesec dni po cepljenju proti mumpsu. Težave, ki so hujše od pričakovanih in trajajo dlje časa ali se pojavijo v drugačnem časovnem okviru, mora obravnavati zdravnik.

Staršem svetujemo, naj otroka z vročino, bolečino ali oteklino na mestu vboda ali če je nekoliko občutljivejši, bled in nima teka, podprejo tako, da:

- mu dajo piti več tekočine, zlasti vodo, ali dojenčke pogosteje dojijo;
- lahko dajo 100 mg Paracetamola, trikrat v 24 urah;
- ga pogosteje objamejo in mu posvetijo veliko pozornosti, vendar pri tem pazijo na boleče mesto;
- namestijo hladne obkladke na mesto vboda;
- ga odpeljejo v bolnišnico, če se njegovo stanje poslabša.

4.4. Razlikovanje med časovno in vzročno povezanostjo neželenih učinkov s cepljenjem

Milan Čižman, Breda Zakotnik

Vse težave, ki se pojavijo v določenem obdobju po cepljenju, obravnavamo kot njegove neželene učinke. Vendar vsi niso vzročno povezani s cepljenjem. Neželeni učinki, ki jih dejansko sproži cepljenje, so povezani z lastnostmi cepiva ali s posameznikovim odzivom na cepivo in se brez cepljenja ne bi pojavili. Dokaz vzročne povezanosti s cepljenjem pa ni

vedno enostaven. Dokazovanje je možno pri alergičnih reakcijah na cepivo in pri premalo oslABLjenih živih cepivih, kjer poleg značilnih kliničnih znakov lahko dokažemo cepilni virus. Tak primer je serozni meningitis po cepljenju proti mumpsu, pri katerem kot povzročitelja dokažemo cepilni virus mumpsa. Velikokrat je vzročno povezavo stranskega pojava s cepljenjem nemogoče dokazati, kadar ga ne spremljajo specifični klinični znaki, patološke spremembe pa ne podpirajo laboratorijski testi. V teh primerih na vzročno povezavo sklepamo po posrednih dokazih, zlasti na osnovi epidemioloških proučevanj. Ker so taki pojavi redki, so potrebne obsežne, večletne raziskave s povezovanjem podatkov o njihovi pojavnosti pri cepljenih osebah in zbiranje podatkov o pojavnosti v populaciji. Nato na osnovi zbranih opažanj lahko sklepamo na vzročno povezavo, če se določena stanja po cepljenju pojavijo v statistično pomembno večjem številu pri cepljenih kot pri necepljenih osebah oziroma v splošni populaciji, ali kadar se enak neželeni učinek pojavi ponovno po naslednjem odmerku istega cepiva. Za zaznavanje in registriranje takih redkih pojavov je treba ciljno nenehno natančno spremljati vse neželene učinke pridružene cepljenju.

Nekateri neželeni učinki so lahko tudi posledica tehnične napake pri izvedbi cepljenja (nepravilna indikacija ali kontraindikacija, zamenjava cepiva, uporaba po pretečenem roku trajanja cepiva, napačna lokacija cepljenja, napačno odmerjanje, minimalni ali maksimalni presledki, naključni vbod z uporabljeno iglo itd.) ali pri ravnanju s cepivom (nepravilnosti pri transportu, shranjevanju, prekinjena hladna veriga ...).

Verjetno je, da bi se pri osebi s predispozicijo pojavilo bolezensko stanje tudi brez cepljenja, toda zaradi cepljenja se lahko to pojavi prej. Tak primer je prva epizoda vročinskih krčev pri otroku po cepljenju.

Nekateri pojavi pa le slučajno sovpadajo s cepljenjem in niso vzročno povezani z njim, pojavili bi se, tudi če otrok ne bi bil cepljen. Taki primeri so: pojav nevroloških obolenj v prvem letu otrokove starosti, avtizma ali multiple skleroze v obdobju, ko poteka program cepljenja.

Vse neželene pojave po cepljenju je treba obravnavati in pojasniti. Pri tem so v pomoč: klinična diagnoza in proučevanje drugih okoliščin (kot so narava pojava, čas med cepljenjem in pojavom, poznavanje lastnosti cepiva in možnih neželenih učinkov ...). Izključiti je treba druge vzroke in, kadar je možno, pojave laboratorijsko opredelimo (z alergološkim testiranjem, osamitvijo cepilnega virusa).

Pojasnitev pojava je nujna za odločitev o nadaljnjih cepljenjih pri obravnavani osebi. V primeru kopičenja resnih neželenih učinkov, pridruženih cepljenju, je treba sprožiti postopek za odložitev cepljenja za določen čas ali za odpoklic naročenega cepiva.

Priporočena literatura:

Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Causality assessment of adverse events following immunization. Wkly Epidemiol Rec 2001;76:85-9.

4.5. Evidentiranje in poročanje o neželenih učinkih, pridruženih cepljenju

Veronika Učakar

Po Pravilniku o cepljenju, zaščiti z zdravili in varstvu pred vnosom in razširjenjem nalezljivih bolezni mora zdravnik, ki ugotovi stranske pojave po cepljenju ali zaščiti s specifičnimi imunoglobulini, o vsakem posameznem primeru takoj obvestiti Register za stranske pojave po cepljenju pri IVZ.

Neželene učinke (stranske pojave) po cepljenju mora zdravnik, ki jih je ugotovil, evidentirati v osebno zdravstveno dokumentacijo in čimprej, najpozneje pa v petnajstih dneh od ugotovitve, na posebnem anketnem obrazcu (priloga 3) poslati na naslov: Inštitut za varovanje zdravja, Register stranskih pojavov po cepljenju, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana (s pripisom: Neželeni učinki po cepljenju).

Ob prijavi neželenega učinka, zaradi katerega je bila oseba poslana na dodatne specialistične preiskave ali bila obravnavana v bolnišnici, je treba poleg izpolnjenega obrazca priložiti tudi kopije dokumentov z rezultati preiskav, opisom zdravljenja in navedbami drugih ugotovitev in posledic.

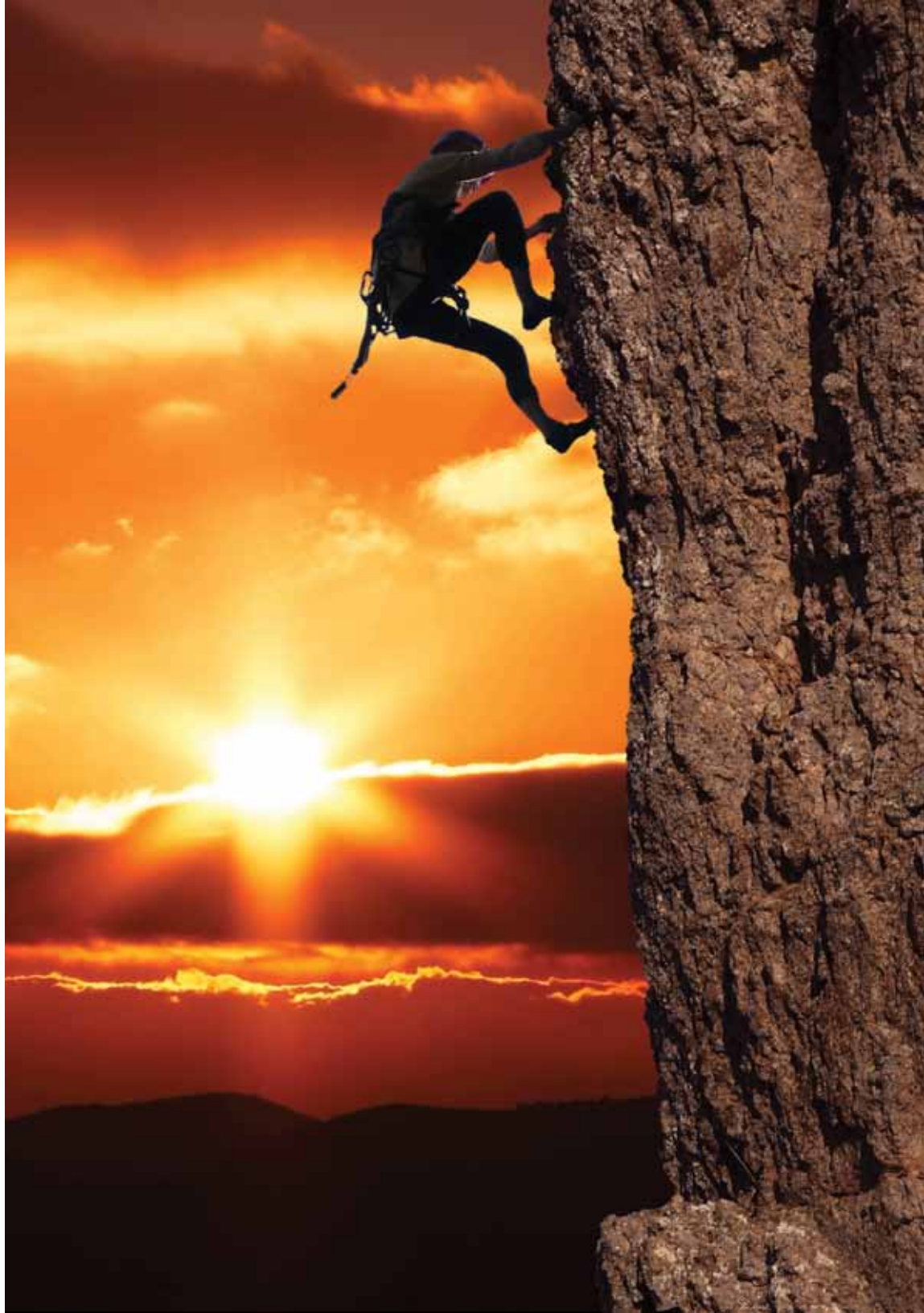
Obrazec za prijavo neželenih učinkov vsebuje naslednje podatke:

- ime in priimek cepljene osebe, datum rojstva, spol, naslov;
- vrsto in datum cepljenja;
- serijska številka cepiva;
- proizvajalec cepiva;
- lokalni neželeni učinki: rdečina, oteklina in bolečina (z datumi začetka in prenehanja);
- splošni neželeni učinki: temperatura, slabost, driska, utrujenost, glavobol, nespečnost, zaspanost, persistentno ječanje, krči po telesu, povečane obušesne slinavke, makulopapulozni izpuščaji, anafilaktična reakcija, serozni meningitis, nevritis, encefalopatija, druge (z datumi začetka in prenehanja);
- vrsta ukrepov, kot so opazovanje, ambulantno zdravljenje, hospitalizacija in drugo; (z datumi začetka in prenehanja);
- izid neželenega učinka in opis morebitnih posledic (z datumom poročanja in podpisom poročevalca).

Priporočena literatura:

Pravilnik o cepljenju, zaščiti z zdravili in varstvu pred vnosom in razširjenjem nalezljivih bolezni (Ur. l. RS, št. 50/2005).

Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (Ur. l. RS, št. 65/2000).



5. Vodenje dokumentacije in evidenc ter poročanje o cepljenju

Maja Sevljak Jurjevec



Priprava temeljitih podatkov o opravljenih cepljenjih in pravočasno poročanje sta osnovi za oceno izvajanja cepljenja in pripravo analize ogroženosti zdravja populacije glede na nalezljive bolezni. Izvajalci cepljenja morajo zato pri svojem delu voditi natančno dokumentacijo in pregledno evidenco opravljenega cepljenja, saj je to osnova za pripravo natančnih standardiziranih, periodičnih in sprotnih (ad hoc) poročil, ki so klinikom in epidemiologom v pomoč pri odločanju.

Na osnovi izračuna precepljenosti, epidemioloških podatkov o boleznih, ki jih preprečujemo s cepljenjem, podatkov o imunosti populacije, predlogov domačih strokovnjakov in drugih strokovnih podatkov iz literature je treba oceniti stanje na področju cepljenja v Sloveniji ter predlagati izhodišča za spremembo letnega programa cepljenja. Njegov predlog je treba nato posredovati ministru za zdravje, ki ga potrdi in objavi v uradnem listu.

Vzpostavitev elektronskega Registra cepljenih oseb v prihodnjih letih je zelo pomembna. Register bo izvajalcu cepljenja poleg tekočega vnosa podatkov o dogodkih, povezanih s cepljenjem, omogočal enostaven dostop in hiter vpogled v podatke o opravljenih cepljenjih, morebitnih neželenih učinkih po cepljenju in tudi o opustitvi cepljenja za določeno osebo. Tak način dela bo marsikdaj olajšal odločitve za izvedbo posameznega cepljenja, saj smo doslej osebo brez dokumentacije o cepljenju obravnavali kot necepljeno, kar je nemalokrat botrovalo ponovnemu cepljenju, ki pa ni bilo potrebno.

Poleg tega bo register nacionalna centralna zbirka podatkov o cepljenih osebah, katere namen bo priprava statističnih obdelav in analiz, ki jih moramo zagotavljati domačim in mednarodnim ustanovam in tudi strokovni javnosti pri odločanju o spremembah in novostih na področju cepljenja. Glavni cilj prenove je torej zagotoviti pravočasne in natančne podatke za pridobivanje kazalcev, kot sta popolnost in pravočasnost cepljenja proti posamezni nalezljivi bolezni ter iz njiju izhajajoči podatek o precepljenosti.

Podatki o cepljenih osebah, ki bodo na voljo v centralni zbirki, bodo služili tudi za pripravo ocene ogroženosti zdravja prebivalstva zaradi izbruha bolezni, ki jih preprečujemo s cepljenjem.

Zdravstveni zavodi in zasebni zdravniki, ki opravljajo cepljenje, morajo v skladu s predpisi voditi evidenco o predvidenem in opravljenem cepljenju ter o tem poročati na način, kot ga predpiše Inštitut za varovanje zdravja.

V skladu z veljavno zakonodajo na področju izvajanja cepljenja v Sloveniji (po Zakonu o nalezljivih boleznih in Pravilniku o cepljenju) mora biti cepljenje obvezno dokumentirano v zdravstveni karton cepljene osebe, knjižico o cepljenju (Obrazec DZS 8, I 96) in elektronski Register cepljenih oseb (eRCO), ki bo vzpostavljen v prihodnjih letih. Iz dokumentacije morajo biti jasno razvidni datum cepljenja, nalezljiva bolezen, proti kateri je bila oseba cepljena, lastniško ime cepiva, serijska številka, odmerek, način dajanja, ime in priimek zdravnika, ki je opravil cepljenje ter naslov zdravstvene ustanove.

Zdravnik, ki opravlja preglede za vključitev v vrtec, šolo ali drug izobraževalni program, izda potrdilo in označi, ali je otrok cepljen v skladu s predpisi ali ne.

Nacionalno evidenco podatkov o opravljenem cepljenju uporabljamo za: spremljanje varnega izvajanja cepljenja v Sloveniji, pripravo strokovnih priporočil in ukrepov ob morebitnem neljubem dogodku (odpoklicu cepiva) ter za pripravo statističnih poročil in analiz.

Ker v Sloveniji trenutno še ni registra cepljenih oseb, poteka sedanje poročanje na osnovi zbranih podatkov o opravljenih predšolskih, šolskih in preostalih cepljenjih, ki jih odgovorne osebe pri izvajalcih cepljenja enkrat letno vnesejo v spletne obrazce računalniške rešitve »Cepljenje.net«.

Roki za oddajo poročil v spletno zbirko podatkov so:

- 31. januar za obvezna predšolska cepljenja in druga neobvezna cepljenja v preteklem letu,
- 30. april za cepljenje proti gripi in okužbam z respiratornim sincicijskim virusom (RSV) v zadnji sezoni,
- 30. september za obvezna cepljenja v zadnjem šolskem letu.

Priporočena literatura:

Zakon o nalezljivih boleznih (uradno prečiščeno besedilo, Ur.l. RS, št. 33/2006).

Health Canada. Functional standards and minimum (core) data sets for a National Immunization Registry Network and Vaccine Associated Adverse Event Surveillance System. Canada Communicable Disease Report 2002;28(S6):1-38.

Pravilnik o cepljenju, zaščiti z zdravili in varstvu pred vnosom in razširjenjem nalezljivih bolezni (Ur. l. RS, št. 16/99, 58/2001, 50/2005, 92/2006).



6. Preskrba s cepivi

Staša Javornik



Za varno cepljenje je potrebna neprekinjena preskrba z varnimi in učinkovitimi cepivi:

- *preskrbo cepiv s sredstvi iz obveznega zdravstvenega zavarovanja zagotavlja Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije (IVZ) v skladu z veljavno zakonodajo;*
- *preskrbo cepiv, ki niso financirana s sredstvi iz obveznega zavarovanja, poleg Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije zagotavljajo tudi drugi imetniki dovoljenja za promet z zdravili na debelo, v skladu s predpisi, ki urejajo uporabo in prodajo zdravil.*

Nakup zdravil opravi IVZ po postopkih javnega naročanja, pri čemer mora izbrani proizvajalec z dokument izkazati ustrezno in zahtevano kakovost, varnost ter učinkovitost zdravil.

V Sloveniji so lahko na tržišču le varna in učinkovita cepiva, ki ustrezajo naslednjim kriterijem:

- izdelana morajo biti v skladu z dobro proizvodno prakso ter
- v skladu z zahtevami Evropske farmakopeje in priporočili Svetovne zdravstvene organizacije;
- imeti morajo dovoljenje za promet, ki ga izda ustrezen organ, pristojen za zdravila (npr. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Evropska agencija za zdravila);
- vsako serijo cepiva mora spremljati ustrezna dokumentacija (certifikat pooblaščenega kontrolnega laboratorija v Evropski uniji o uvedbi na trg EU oziroma certifikat nacionalnega pristojnega organa za sprostitev v promet v državi proizvajalca, protokol o izdelavi in testiranju cepiva ter proizvajalčev analizni certifikat).

Postopek uvoza in vnosa zdravil, med katere sodijo tudi cepiva in specifični imunoglobulini določajo predpisi s področja zdravil in nalezljivih bolezni.

Vsaka serija cepiva sme v Republiki Sloveniji v promet le na podlagi:

- dovoljenja za vnos/uvoz cepiva, ki ga izda Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, in
- pozitivnega izvida o kontroli kakovosti cepiva, ki ga izda uradni kontrolni laboratorij.

6.1. Naročanje cepiv

Cepiva, ki so financirana iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja, cepitelji pisno naročajo na Inštitutu za varovanje zdravja.

Zaloge cepiv pri cepiteljih ne smejo preseči mesečne porabe. Cepitelji morajo pri pripravi naročila preveriti število predvidenih cepljenj, obstoječo zalogo cepiv, njihov rok uporabnosti in zmogljivost hladilnikov.

6.2. Prevzem in shranjevanje cepiv

Oseba, ki v zdravstvenem zavodu oziroma pri zasebnem zdravniku skrbi za nabavo, prevzem in shranjevanje cepiv, mora biti usposobljena za ravnanje s cepivi po načelih dobre skladiščne prakse. Njihovo usposabljanje izvaja Inštitut za varovanje zdravja.

Pri prevzemu cepiv mora odgovorna oseba preveriti, ali je prejeta cepivo skladno z naročilom in dokumenti, ki spremljajo pošiljko. Cepivo mora pregledati po količini in kakovosti, ga zložiti iz ovojnine za prevoz in takoj oziroma čim hitreje shraniti v hladilnik.

Cepiva je treba shranjevati v originalni ovojnini v skladu z izdelovalčevimi navodili, v temperaturnem območju od 2 do 8 °C.

Zdravstveni zavodi oziroma zasebni zdravniki, ki izvajajo cepljenje, morajo imeti za shranjevanje cepiv ustrezne hladilne naprave (hladilnike), ki so opremljeni z umerjenimi merilniki temperature. Oprema mora biti redno vzdrževana. Temperaturo v hladilniku je potrebno redno spremljati, dokumentirati in kontrolirati.

Cepiva so temperaturno občutljiva zdravila, zato je treba v sistemu hladne verige vzdrževati predpisane temperaturne pogoje shranjevanja. HLADNA VERIGA je sistem razdeljevanja, hranjenja in prenosa/prevoza izdelka (cepiva), ki zahteva shranjevanje v specifičnem temperaturnem območju (od 2 do 8 °C), in sicer ves čas poti od izdelovalca do končnega porabnika.

Cepiva ne smejo zamrzniti! Cepiv nikoli ne položimo na zamrznjena hladilna telesa niti ob njih.

6.3. Ostanke cepiv in neuporabna cepiva

Cepitelji predajo ostanke (na pol uporabljena cepiva in njihovo stično ovojnino – vialo, ampule, brizge, igle) pooblaščenemu zbiralcu odpadkov iz vrst zdravstva.

Z ustrezno dokumentacijo predajo dobavitelju cepiv ali pooblaščenemu zbiralcu odpadnih zdravil tudi neuporabna cepiva (npr. s preteklim rokom uporabnosti, prekinjeno hladno verigo, neustrezno kakovostjo ...).

Odpadnih cepiv ne smemo zavreči med mešane komunalne odpadke!

6.4. Izredni dogodki

Izredne dogodke je treba vnaprej predvideti. To so stanja, ki lahko ogrozijo predpisane pogoje shranjevanja:

6.4.1. Prekinitev hladne verige

Spremembe ob prekinitvi hladne verige se medsebojno seštevajo in so ireverzibilne. Ob prekinitvi hladne verige je treba ravnati v skladu s predpisanim protokolom. Ustreznost cepiva lahko potrdi proizvajalec, in sicer s pregledom celotne hladne verige od izdelave cepiva do prekinitve.

6.4.2. Odpoklic zdravil

Ukrepi za umik zdravila iz prometa in uporabe so potrebni zaradi neustrezne kakovosti zdravila oziroma farmakovigilančnih vzrokov.

Zdravstvene ustanove morajo imeti vzpostavljen ustrezen sistem hitrega obveščanja v primeru neustrezne kakovosti zdravil.

Sledljivost vsake serije cepiv mora biti zagotovljena od izdelovalca do cepljene osebe.

6.5. Dokumentacija na cepilnem mestu

Zdravstveni zavodi in zasebni zdravniki, ki izvajajo cepljenje, morajo voditi dokumentacijo, ki obsega:

- pisna navodila o postopkih dela,
- evidenco o sprejemu, zalogah in porabi zdravil,
- evidenco o shranjevanju in pogojih shranjevanja zdravil,
- dokumentacijo o umerjanju merilnikov temperature in kvalifikaciji opreme,
- evidenco in dokumentacijo o vzdrževanju in čiščenju opreme,
- evidenco in dokumentacijo o odpadnih zdravilih,
- dokumentacijo o reklamacijah,
- dokumentacijo o prekinitvah hladne verige,
- naloge in odgovornosti opredeljene v organogramu.

Cepljenje s cepivom, ki ga osebno prinesejo bolniki ali zdravniki ali razdelijo zastopniki proizvajalcev, ni dovoljeno.

Priporočena literatura:

Milhomme P. Cold chain study: danger of freezing vaccines. Canada Communicable Disease Report 1993;19(5):33-8.

Health Canada. Guidelines for temperature control of drug products during storage and transportation. Ottawa: Health Canada, 2005. URL: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/gui-0069-eng.php>

Alan R.Hinman, Walter A.Orenstein, Jeanne M.Santoli, Lance E.Rodewald, Stephen L.Cochi. Vaccine Shortages: History, Impact and Prospects for the Future. Annu. Rev. public Health 2006. 27:235-59.



7. Standardni postopek, kadar cepljenje ni izvedeno

Alenka Kraigher
Maja Sevljak Jurjevec



7.1. Opustitev cepljenja zaradi zdravstvenih razlogov

Pred vsakim cepljenjem mora zdravnik pri kandidatu za cepljenje ugotoviti, ali obstajajo kakršnikoli zdravstveni razlogi, zaradi katerih bi ga bilo treba začasno odložiti ali trajno opustiti. Opustitev obveznega cepljenja opredeljuje Zakon o nalezljivih boleznih. Zdravnik mora pred cepljenjem s pregledom osebe in vpogledom v njeno zdravstveno dokumentacijo ugotoviti razloge za opustitev cepljenja. Razlogi za opustitev cepljenja so naslednji:

- alergije na sestavine cepiva,
- resen neželeni učinek cepiva po predhodnem odmerku istega cepiva,
- bolezen ali zdravstveno stanje, ki je nezdržljivo s cepljenjem.

Poleg zdravnika, ki opravlja cepljenje, lahko predlog za opustitev cepljenja poda tudi oseba, ki bi morala biti cepljena, ali njeni starši ali skrbniki. Predlog za opustitev cepljenja (Priloga 4) je treba skupaj s priloženo zdravstveno dokumentacijo poslati na naslov:

*Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije,
Komisija za cepljenje,
Štefanova 5,
1000 Ljubljana*

Zdravstvena dokumentacija, ki jo je potrebno priložiti predlogu za opustitev cepljenja mora vsebovati:

- fotokopijo cepilne knjižice (evidentiran cepilni status),
- fotokopijo zdravstvenega kartona,
- izvide vseh opravljenih specialističnih pregledov,
- izvide / rezultate opravljenih preiskav (sveži).

Minister za zdravje imenuje tričlansko komisijo za cepljenje, kateri posreduje predlog za opustitev cepljenja. Komisija za cepljenje pri ugotavljanju razlogov za opustitev cepljenja prouči predlog za opustitev cepljenja. Če oceni, da je potrebno, zahteva dodatno dokumentacijo ali dodatne zdravstvene preglede.

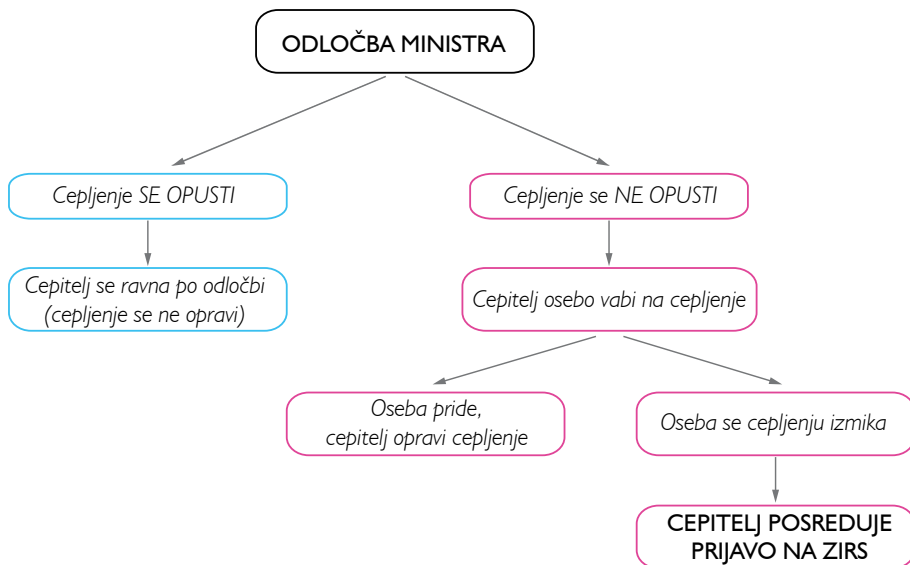
Strokovno mnenje o opustitvi ali neopustitvi cepljenja mora vsebovati:

- navedbo nalezljive bolezni, zoper katero bi cepljenje opustili oziroma ne opustili,
- razloge za opustitev ali neopustitev cepljenja z obrazložitvijo,
- časovno obdobje opustitve cepljenja,
- navedbo lastniškega imena cepiva, s katerim bi osebo morali cepiti.

Komisija za cepljenje mora v treh mesecih podati ministru strokovno mnenje o tem, ali obstajajo ali ne obstajajo razlogi za opustitev cepljenja. Na podlagi strokovnega mnenja minister za zdravje izda odločbo o opustitvi ali neopustitvi cepljenja, ki se jo vroči zdravniku cepitelju in osebi, ki naj bi se cepila oziroma njegovim staršem, skrbnikom ali zakonitim zastopnikom, če je ta oseba mladoletna ali pravilno nesposobna. Odločitev o opustitvi cepljenja se vpiše v zdravstveno dokumentacijo in knjižico o cepljenju.

Dolžnost cepitelja oziroma postopek, ki sledi po prejeti odločbi ministra za zdravje opisuje slika 7.

Slika 7: Postopek, ki sledi odločbi ministra za zdravje



Inšpektor v dveh mesecih po prejemu odločbe lahko opravi izredni inšpekcijski pregled pri cepitelju, da ugotovi kako poteka cepljenje določene osebe.

Zoper odločbo iz prvega odstavka tega člena ni pritožbe, možno pa je sprožiti upravni spor.

Noben otrok naj ne ostane necepljen brez premisleka o posledicah, ki bi jih zaradi tega lahko utrpel on, njegova družina in okolica.

7.2. Odklanjanje cepljenja

Kadar ne obstajajo zdravstvene kontraindikacije za opustitev obveznega cepljenja in ga oseba ali njeni starši/skrbniki brez zdravstvenih razlogov odklanjajo, se mu izmikajo ali ga onemogočajo, je zdravnik o tem dolžan podati prijavo na območno enoto Zdravstvenega inšpektorata (ZIRS) (priloga 5).

Prijava cepitelja mora vsebovati:

- podatke o osebi, ki se obveznemu cepljenju izmika ali cepljenje onemogoča;
- podatek, da je cepitelj opravil postopek ugotavljanja morebitnih razlogov za opustitev cepljenja (22.a. člen ZNB) ter
 - a) da ni ugotovil nobenih razlogov za opustitev cepljenja ali
 - b) da tega postopka ni mogel izvesti (oseba ni dovolila, se ne odzove vabilu ali drugi razlog), ker se oseba verjetno izmika oz. onemogoča obvezno cepljenje;
- druge pomembne podatke za vodenje postopka (kolikokrat je bila oseba vabljen na cepljenje, osebi so bile podane informacije v zvezi s cepljenjem in morebitnimi stranskimi pojavi pridruženi cepljenju, ipd).

Nepopolna prijava cepitelja

V primeru, da cepitelj na ZIRS posreduje nepopolno prijavo, inšpektor cepitelja pozove, da v določenem roku prijavo dopolni (66. in 67. člen ZUP). Če cepitelj prijave ne dopolni, se prijava s sklepom zavrže (67. člen ZUP). V kolikor cepitelj svojo prijavo v roku dopolni, inšpektor prične z vodenjem postopka.

Popolna prijava cepitelja

Po prejeti popolni prijavi cepitelja, inšpektor povabi osebo/starše/skrbnike, da:

- poda izjavo in navede morebitne razloge zaradi katerih se izmika oz. onemogoča cepljenje ter osebo seznaniti, da to dejanje predstavlja prekršek;
- inšpektor osebo (ponovno) opozori na pravico, da v primeru zdravstvenih razlogov! lahko tudi sama poda predlog za opustitev cepljenja na MZ.

Če se oseba odloči, da bo podala predlog za opustitev cepljenja inšpektor določi rok, v katerem mora oseba predložiti dokazilo o oddani vlogi. V kolikor oseba v določenem roku ni predložila dokazila oz. ni oddala predloga za opustitev cepljenja in iz prijave cepitelja izhaja, da ni bilo ugotovljenih razlogov za opustitev cepljenja:

- inšpektor v upravnem postopku izda odločbo o cepljenju ter
- uvede postopek zaradi prekrška (po 4. tč. 57. čl. ZNB).

V kolikor iz prijave cepitelja izhaja, da ni bilo mogoče ugotoviti morebitnih razlogov za opustitev cepljenja, inšpektor uvede le postopek zaradi prekrška (po 4. tč. 57. čl. ZNB).

Zdravstveni inšpektorat prične voditi postopek samo v primeru, ko prejme prijavo cepitelja.

8. Dobra praksa v primeru nepričakovanih dogodkov ob cepljenju

Alenka Kraigher
Maja Sevljak Jurjevec



»Errare humanum est, sed in errore perseverare dementis« Seneka (motiti se je človeško, toda vztrajati v zmoti je lastnost bedaka)

Zdravstveni delavec za svoje delo prevzema etično, strokovno, kazensko in materialno odgovornost (55. člen ZZDej). Sem sodijo:

- izvedba napačnega ukrepa;
- opustitev pričakovanega ukrepa;
- izvedba zdravstvenega ukrepa pri napačnem bolniku ali na napačnem delu telesa;
- zamuda ali prehitavanje pri izvedbi ukrepa, ki ima za posledico neželen izid, itd.

Nepričakovani dogodki se lahko zgodijo zaradi človeške napake, sistemske napake ali višje sile. Lahko se zgodi, da nepričakovan dogodek nima nikakršnih posledic, zgodi pa se lahko, da ima negativne posledice za pacienta, zdravstvenega delavca ali celo koga tretjega. V vsakem primeru je dolžnost vsakega zdravstvenega delavca, da poskrbi za to, da nepričakovan dogodek ne bi imel negativnih posledic za kogarkoli oziroma, da zaradi zamolčanja nepričakovanega dogodka ne pride do širjenja oziroma večanja razsežnosti negativnih posledic.

Zelo pomembno je, da zdravstveni delavci ob storjeni napaki ali nepričakovanem dogodku ohranimo pošten odnos do sebe in vseh udeležencev pri zdravljenju ali cepljenju, ne zamolčimo storjene nepravilnosti, o njej odkrito spregovorimo in jo dokumentiramo. S tem bomo izkazali predvsem odkrit in zaupljiv odnos do bolnika ter posredno okolici sporočili, da se zavedamo svoje zmotljivosti in smo pripravljeni storiti vse, da v prihodnje do nje ne pride.

Strokovno priporočilo za obravnavo nepričakovanih dogodkov pri cepljenju:

- takoj obvestiti odgovorno (predpostavljeno) osebo,
- takoj obvestiti cepljeno osebo ali starše cepljenega otroka in jih seznaniti z nepričakovanim dogodkom, možnimi posledicami (neželenimi učinki) in nadaljnjimi cepljenji,
- dogodek dokumentirati v zdravstveni karton cepljene osebe,
- narediti zapisnik dogodka (opis kaj se je zgodilo) in ga poslati na Inštitut za varovanje zdravja, Oddelek za program cepljenja,
- odgovorna oseba (zdravnik) se lahko o nadaljevanju cepljenja posvetuje še z nacionalnim koordinatorjem cepljenja, s katerim skupaj pripravita nadaljnji urnik,
- oceniti stanje dogodka in predlagati izboljšave za cepilno mesto oz. zdravstveno ustanovo.

Analiza dogodka je osnova za proučitev pomanjkljivosti v delovnem procesu, saj z njo skoraj zagotovo ugotovimo, zakaj je prišlo do nepričakovanega dogodka in kako izboljšati delovni proces, da jo bomo v bodoče lahko preprečili.

Pravna stroka je na področju nepričakovanih dogodkov v medicini in v primerih storjenih medicinskih napak razvila bogato prakso in teorijo, zato je pomembno tudi, da se obrnemo na pravno službo pri zdravstveni ustanovi.

Priporočena literatura:

Ministrstvo za zdravje. Nacionalna strategija kakovosti in varnosti v zdravstvu (2010 – 2015).

URL:http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/kakovost/nacionalna_strategija_kakov_in_varn_2010-2015/Nacionalna_strategija_kakovosti_in_varnosti_v_zdravstvu_2010-2015.pdf

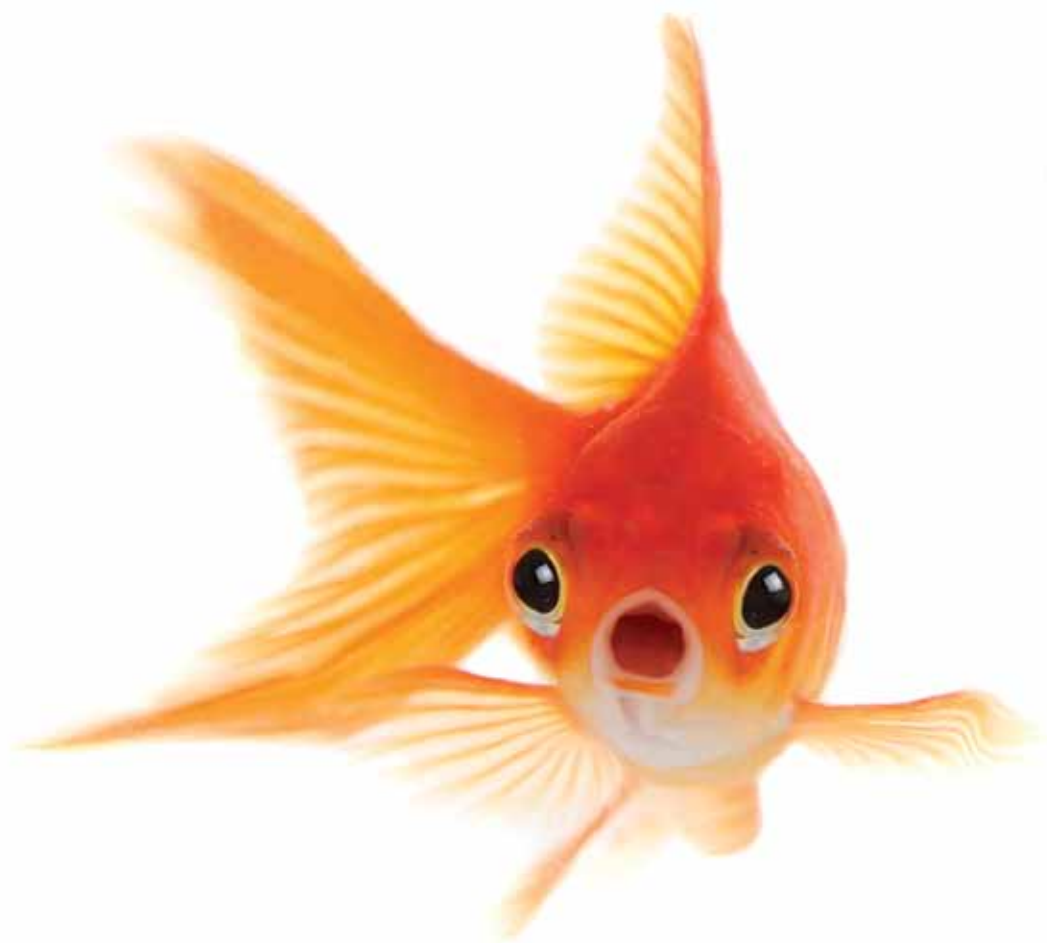
Priporočilo Rec (2006)7 Odbora ministrov državam članicam o ravnanju z varnostj pacientov in preprečevanju neželenih dogodkov v zdravstvu. Sprejel Odbor ministrov 24. maja 2006 na 95. srečanju namestnikov ministrov.

URL:http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/mz_dokumenti/delovr_podrocja/zdravstveno_varstvo/kakovost/VARNOST/SE-Varnost_Pacientov_20.pdf

Navodila o poročanju in notranji preiskavi. Ministrstvo za zdravje. URL:http://www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/kakovost_in_varnost_sistema_zdravstvenega_varstva/porocanje_o_zapletih/navodila_o_porocanju_notranji_preiskav.

Pravo in medicina; Ur. Polajnar - Pavčnik A. in Wedam - Lukić D.; Cankarjeva založ Ljubljana 1998.

Medicinsko kazensko pravo; Koročec D.; Cankarjeva založba, Ljubljana 2004.



9. Privolitev v cepljenje in pojasnilna dolžnost

Tina Kraigher, univ. dipl. prav.



9.1. Privolitev v (obvezno) cepljenje

Dejstvo, da je cepljenje obvezno, še ne pomeni, da bi se zdravnik oziroma cepitelj lahko izognil pojasnilni dolžnosti po 20. členu Zakona o pacientovih pravicah (v nadaljevanju: ZPacP). Prav tako je kljub zakonski obveznosti cepljenja in upravno pravnim posledicam odklonitve (neupravičena odklonitev obveznega cepljenja je določena kot prekršek po Zakonu o nalezljivih boleznih) še vedno treba pred izvedbo cepljenja pridobiti veljavno privolitev v cepljenje.

Kazenskopravna teorija in praksa trdno stojita na stališču, da zdravniška dejavnost v kazenskem pravu na ravni protipravnosti ne uživa nikakršnega posebnega doktrinarnega statusa². »Zaradi izrazito objektivne koncepcije izpolnjenosti biti inkriminacije kot prvega elementa splošnega pojma kaznivega dejanja po svetu velja, da zdravniki vsaj potencialno vsakodnevno, množično izpolnjujejo biti kaznivih dejanj telesnih poškodb«³. Načeloma lahko samo informirana privolitev v določen medicinski poseg izključi protipravnost zdravnikovega ravnanja. Načelna dolžnost iskanja privolitve za vsak posamezen poseg posebej ostaja nedotaknjena kljub zakonski zavezi bolnika, da se podvrže cepljenju⁴. Sankcija za izogibanje obveznemu cepljenju je lahko po prekrškovnem pravu (legitimna) denarna kazen. Zdravnika pa vendarle ne odveže dolžnosti spoštovanja splošnih pravil medicinske deontologije in ne kazenskopravne odgovornosti za ignoriranje volje uporabnika (neprostovoljne) zdravstvene storitve⁵.

Zakonska zapoved podvreči se zdravstvenemu posegu je lahko legitimna, prisilna izvršba takšne obveznosti z uporabo fizične sile zdravnika ali policije pa po splošnih načelih prava človekovih pravic ni dopustna⁶. Pomenila bi grobo kršitev posameznikove telesne integritete in morda celo mučenje ter nečloveško in ponižujoče ravnanje. Edino sodišče ima načelno možnost, da naloži tudi prisilno zdravljenje in s tem dopustno poseže v posameznikovo fizično svobodo⁷. Nekateri avtorji menijo tudi, da bi sodišče moralo imeti pristojnost odločiti, da se otroku opravi zdravniški poseg, ki mu starši nasprotujejo, kadar bi bilo prepričano, da je poseg nujno potreben, zaradi hujše ogroženosti otrokovega zdravja⁸. Zdravnik sam pa brez odločbe sodišča nima pravne podlage otroka iztrgati iz rok staršev in ga cepiti. Tudi nima pravne podlage priti na dom ali v šolo in otroka načrtno cepiti v odsotnosti staršev, če se ti izogibajo zdravstveni ustanovi. Zdravnik bi s tem ne samo nedopustno posegel v duševno in

² Korošec D.: Medicinsko kazensko pravo, Cankarjeva založba, Ljubljana 2004, str. 117, 118.

³ Korošec D.: Pravice zdravnikov v Sloveniji in Evropi (osebnostnopravni vidik), v: Zdravstveni vestnik LXXV (2006) 10, str. 648.

⁴ »Vsako zdravnikovo poseganje v človeško telo (torej ne le napačno in ne le samovoljno) izpolnjuje bit kaznivega dejanja telesne poškodbe« – Korošec D., 2004, str. 116.

⁵ Korošec D., 2004, str. 127.

⁶ *Ibidem*.

⁷ Glej na primer Odločitev Evropske komisije za človekove pravice v primeru »X v. Austria« z dne 13.12.1979, D.R. št. 18, str. 154; – baza HUDOC.

⁸ Zupančič K., Novak B., Žnidaršič Skubic V., Končina-Peternel M.: Reforma družinskega prava – predlog novih predpisov s komentarjem, Uradni list Republike Slovenije, Ljubljana 2005, str. 246.

telesno integriteto otroka ter pravico staršev do starševske skrbi, temveč bi storil tudi kaznivo dejanje telesne poškodbe.

Privolitev v (obvezno) cepljenje se lahko poda ustno, z dejanjem oziroma ravnanjem, iz katerega je mogoče zanesljivo sklepati, da pomeni privolitev (t. i. konkludentno ravnanje), ali pisno, kadar tako določa zakon⁹. Pri tem morajo biti hkrati izpolnjeni trije pogoji:

- privolitev je dala upravičena oseba,
- privolitev je bila dana prostovoljno in
- oseba, ki je privolitev dala, je bila predhodno dovolj informirana.

Če katerikoli od treh pogojev ni izpolnjen, je povsem nerelevantno, v kakšni obliki je bila privolitev dana. Zdravstveni delavci prepogosto pozabljajo, da je mogoče veljavnost privolitve izpodbijati, četudi je bila dana pisno. Siljenje staršev k podpisovanju privolitvenih obrazcev, kljub očitnemu nestrinjanju s cepljenjem, v primerih, ko starši cepljenje dejansko dopustijo, ni smiselno (in tudi ne dopustno), saj je takšna privolitev ob izpolnjenih drugih dveh pogojih veljavna ne glede na »pisnost«, medtem ko privolitev dana s podpisom obrazca ne more šteti za veljavno, če oseba, upravičena dati privolitev v cepljenje, ni bila predhodno dovolj informirana oziroma dejansko ni dopustila cepljenja, zdravnik pa jo je prisilil v podpis obrazca. Starši s tem, ko otroka pripeljejo v zdravstveno ustanovo in dopustijo cepljenje, izrazijo svojo privolitev in s tem izključijo tudi protipravnost zdravnikovega ravnanja (ob predpostavki, da je zdravnik izpolnil svojo pojasnilno dolžnost). Ni pa dovolj, da starši otroka zgolj pripeljejo na pregled, ob katerem se rutinsko opravi cepljenje. Za privolitev šteje šele dejstvo, da cepljenje dejansko dopustijo. Če bi zastopali stališče, da pomeni privolitev v cepljenje že sam prihod v ordinacijo, starši, ki odklanjajo cepljenje svojega otroka, po vsej verjetnosti ne bi prestopili praga zdravstvene ustanove. Tako bi otroku odrekli tudi zdravniški pregled, kar prav gotovo ni v njegovo največjo korist.

Nadalje je pomembno tudi vprašanje, ali za cepljenje zadostuje privolitev zgolj enega od staršev. ZPacP v 35. členu določa, da starša praviloma odločata sporazumno¹⁰. Za operativni ali drug medicinski poseg, povezan z večjim tveganjem ali večjo obremenitvijo, oziroma medicinski poseg, ki utegne imeti pomembne posledice za otroka, se zahteva privolitev obeh staršev, razen v naštetih primerih¹¹. Načeloma rutinskega cepljenja ni mogoče šteti za poseg, ki utegne imeti pomembne posledice za otroka, in zato zadostuje privolitev tistega od staršev, ki je prisoten, ko se privolitev išče, torej tistega od staršev, ki otroka pripelje na cepljenje.

⁹ Četrty odstavek 26. člena ZPacP. ZPacP v naslednjih odstavkih istega člena določa, da je potrebna pisna privolitev na posebnem obrazcu za operativni ali drug medicinski poseg, povezan z večjim tveganjem ali večjo obremenitvijo. Cepljenja načeloma ni mogoče šteti za medicinski poseg, povezan z večjim tveganjem ali večjo obremenitvijo. V kolikor cepljenje za posameznega otroka pomeni večje tveganje ali večjo obremenitev, se izda odločba o opustitvi cepljenja iz medicinskih razlogov.

¹⁰ Tretji odstavek 35. člena ZPacP.

¹¹ »... - eden od staršev ni znan ali je neznanega bivališča, - je nemu od staršev odvzeta roditeljska pravica, - eden od staršev zaradi začasne zadržanosti mnenja ne more dati pravočasno brez nevarnosti za nastanek resne zdravstvene škode za otroka, - eden od staršev ne izpolnjuje pogojev, ki se zahtevajo za pacientovo sposobnost odločanja o sebi« – četrti odstavek 35. člena ZPacP.

Za primere, ko otroka na cepljenje pripelje oseba, ki ni upravičena dati privolitve v cepljenje, je treba sprejeti pisno privolitev upravičene osebe. Kadar je izvajalec zdravstvene storitve v razumnem dvomu glede veljavnosti takšne pisne privolitve, mora preveriti njeno veljavnost oziroma cepljenje zavrniti. Primeri, ko pride pisna privolitev v poštev, so zlasti tisti, ko otroka na cepljenje pripeljejo stari starši otroka ali ko se rutinsko cepljenje izvaja hkrati s sistematskimi pregledi otrok v osnovnih šolah in otroke na cepljenje pripeljejo učitelji. V teh primeru pisna privolitev služi le kot način sporočanja volje staršev »na daljavo«. Ob odsotnosti pisne privolitve staršev zdravnik ne sme cepiti otroka, ki ga je na cepljenje pripeljala oseba, ki ni eden od otrokovih staršev oziroma ni otrokov skrbnik.

Potrebno je poudariti še splošno načelo, da sme posameznik privoliti v posamičen poseg in v skupino posegov, ki predstavljajo funkcionalno celoto, pri čemer je potrebno napraviti sklep, da posameznik ne more dati veljavne splošne privolitve za vse posege, ki bi mu jih kadarkoli v prihodnje opravil določen zdravnik ali določena zdravstvena ustanova¹². Sklepati je mogoče, da posameznik tudi ne more dati veljavne splošne privolitve v vse istovrstne posege kadarkoli v prihodnosti in torej veljavna privolitev v konkreten poseg ne more pomeniti privolitve v vse istovrstne posege v prihodnosti. Tako je potrebno iskati veljavno privolitev za vsako cepljenje, ki se ne opravi istočasno, posebej. Če so starši privolili v prvo cepljenje svojega otroka, to ne pomeni, da so privolili tudi v vsa nadaljnja obnovitvena cepljenja proti isti nalezljivi bolezni.

9.2. Pojasnilna dolžnost

Pojasnilna dolžnost je dolžnost zdravnika, da pacienta na njemu razumljiv način seznanj z informacijami, ki so pomembne za sprejetje odločitve o zdravljenju, in je nujna predpostavka za uresničevanje pravice do svobodnega odločanja o lastnem zdravju ter posledično za veljavnost pacientove privolitve v zdravljenje. Vendar pa v teoriji zdravnikovi pojasnilni dolžnosti nasproti ne stoji pacientova pravica do svobodnega odločanja, temveč pacientova pravica do obveščeniosti o lastnem zdravstvenem stanju, ki samostojno izhaja iz 34. člena Ustave RS ter ZPacP¹³. V okviru pojasnilne dolžnosti mora zdravnik pacientu razložiti vsaj potek zdravljenja (npr. kam bo cepljen, koliko odmerkov je potrebnih), možne posledice, če se predlagani poseg ne opravi (npr. kolikšna je verjetnost, da zboli, nevarnost bolezni, nevarnost za druge) in tveganost predlaganega posega (npr. bolečina, možni neželeni učinki, pridruženi cepljenju). Kljub temu, da zakon predpisuje obveznost cepljenja, to v nobenem pogledu ne zmanjšuje zdravnikove pojasnilne dolžnosti. Še več, zdravljenje bo v večini primerov bolj učinkovito, če bo posameznik seznanjen s potekom in možnimi (neželenimi) učinki zdravljenja.

¹² Novak B., Korošec D., Balažic J.: Komentar 26. člena, v: Zakon o pacientovih pravicah s komentarjem, GV založba, Ljubljana 2009 str. 146.

¹³ Določba 6. alineje 5. člena ZPacP. Pravica do obveščeniosti in sodelovanja je natančneje urejena v 6. poglavju ZpacP.

ZPacP v 22. členu kot edina primera dopustne opustitve pojasnilne dolžnosti navaja t. i. terapevtski privilegij¹⁴ in primere, ko pacient sam izrecno zavrača sprejem informacije¹⁵. Zdravnik mora načeloma izpolniti pojasnilno dolžnost, ki jo ima do pacienta. Tudi Ustavno sodišče je menilo, da mora zdravnik pacientu (oziroma staršem) pojasniti namen, učinke in stranske posledice posega¹⁶ tudi, če se medicinski poseg opravi brez privolitve.

Otroci uživajo človekove pravice in temeljne svoboščine v skladu s svojo starostjo in zrelostjo¹⁷. ZPacP v četrtem odstavku 20. člena tudi izrecno navede, da pacient, ki ni sposoben odločanja o sebi, uživa pravico do obveščeniosti v skladu z zmožnostmi, ki jih dopuščata njegova sposobnost razumevanja. Informacija zdravnika mora biti prilagojena pacientovi že doseženi sposobnosti za razumevanje¹⁸ in lahko izostane le ob popolni odsotnosti pacientove sposobnosti razumevanja¹⁹, ne smemo pa zanemariti potrebe po obravnavanju otroka kot subjekta in samostojne krhke osebnosti v razvoju in ne zgolj kot predmet, ki ga mora zdravnik zbosti z iglo. Šestletniku ni potrebno razlagati kakšne so prednosti in tveganja cepiva in katere so njegove sestavine, saj teh informacij ni sposoben razumeti, vendar mu je za ohranitev njegovega dostojanstva potrebno na primeren način pojasniti, kaj se bo z njim dogajalo ob cepljenju in po njem ter ga cepiti tako, da ga bo poseg čim manj prizadel. Praviloma starši uveljavljajo pravice svojih otrok, dokler ti niso dovolj zreli, da bi jih uveljavljali sami. Praviloma so starši tisti, ki neposredno negujejo svojega otroka in oni so tisti, ki bodo ob otroku po cepljenju potem, ko bo zapustil zdravstveno ustanovo. ZPacP sicer izrecno ne določa, da mora zdravnik opraviti pojasnilno dolžnost staršem otroka, ki ni sposoben odločanja o sebi, vendar to izhaja iz devetega odstavka 35. člena ZPacP. Zdravnik je dolžan starše obvestiti o cilju, verjetnosti uspeha ter pričakovanih koristih in izidu cepljenja, možnih tveganjih, stranskih učinkih, negativnih posledicah in drugih neprijetnostih cepljenja, vključno s posledicami njegove opustitve. Prav tako je zdravnik staršem dolžan tudi t. i. varnostno pojasnilo, ki naj jih opozori na varno vedenje po cepljenju²⁰.

Evropska komisija za človekove pravice je že odločila²¹, da privolitev staršev v cepljenje ni nič manj prostovoljna, če ne temelji na tehnični oceni tveganj povezanih s posameznim cepljenjem, saj je splošno znano, da obstajajo tveganja v zvezi cepljenjem. Komisija je v tem primeru zaključila, da Velika Britanija ni kršila 8. člena EKČP, saj ji ta člen ne nalaga obveznosti staršem priskrbeti natančnih informacij glede kontraindikacij in tveganj posameznega cepljenja, temveč državi dopuščata sprejeti stališče, da je oceno kontraindikacij in tveganj bolje prepustiti

¹⁴ »...terapevtski privilegij (v literaturi se uporablja tudi besedna zveza obzimi molk zdravnika, op.T.K.), ..., je pravica zdravnika, da v bolnikovo korist zamolči nekatera dejstva, ..., če bi popolno pojasnilo lahko pomenilo resno nevarnost za bolnikovo fizično ali psihično zdravje« – Polajnar-Pavčnik A., 1998, str. 110.

¹⁵ Če bi drugim grozila resna zdravstvena škoda, se pacientu informacije kljub zavračanju sporoči – drugi odstavek 22. člena ZPacP.

¹⁶ Sodba ustavnega sodišča RS, št. U-I-127/01, tč. 24.

¹⁷ Ustava RS, 56. člen.

¹⁸ Novak B., Korošec D., Balažic J., 2009, str. 126.

¹⁹ Ibidem.

²⁰ Glej Novak B., Korošec D., Balažic J., 2009, str. 127.

²¹ Odločitev Evropske komisije za človekove pravice v zadevi »Association X. c/ Royaume-Uni« z dne 12.07.1978, 7154/75, D.R. št. 14, str. 31 – baza HUDOC.

presoji medicinske stroke. Dejansko stanje tega primera se je razlikovalo od dejanskega stanja v primeru Boffa²² in od trenutnega dejanskega stanja slovenske zakonodaje v tem, da je bila v Veliki Britaniji takrat (in je še danes) vključen v shemo cepljenja prostovoljna. Državi, ki predpiše cepljenje za obvezno ni v nič manjšem interesu, da starše obvešča in izobrazuje o pomembnosti cepljenja, ter s tem zasleduje njihovo kar najširše odobravanje. Inštitut za varovanje zdravja RS (v nadaljevanju: IVZ) je v okviru svoje dejavnosti izdal knjižico²³ in zloženko²⁴ o otroških cepljenjih, ki vsebuje informacije o nevarnostih nekaterih nalezljivih boleznih ter možnostih njihovega preprečevanja s cepljenjem. Vsekakor zadošča, da je gradivo staršem dostopno preko otrokovega osebnega zdravnika, vendar bi zdravnik moral staršem pred cepljenjem predložiti tudi navodila za uporabo zdravila²⁵ in jim na njihovo željo omogočiti vpogled v povzetek glavnih značilnosti zdravila²⁶.

Starši se lahko pojasnilu načeloma tudi odpovedo. Nekaterim avtorjem se zdi koristno odpoved pojasnilu protokolirati na privolitvenem obrazcu s podpisom pacienta oziroma zaznamkom zdravnika, kadar pacient ustno podane odpovedi pojasnilu noče podpisati tudi, če zakon pisne privolitve za poseg, pri katerem se je pacient odpovedal pojasnilni dolžnosti, ne zahteva²⁷. Podobno lahko trdimo tudi za odklanjanje posega cepljenja s strani staršev, vendar kjer zakon ne zahteva pisne privolitve, siljenje k podpisovanju privolitvenega obrazca ni dopustno. Če zdravnik noče opraviti posega samo zaradi tega, ker pacient noče dati pisne privolitve pa zakon za tak poseg ne zahteva pisne privolitve, takšno zdravnikovo ravnanje lahko vodi v iztožljivost izvedbe medicinskega posega in v zdravnikovo odškodninsko, kaznovano ter celo kazensko odgovornost²⁸.

Zdravnik oziroma cepitelj se mora ob delu s pacienti vedno zavedati, da je zdravnik tisti, ki je v službi pacienta, in ne obratno. Vsak posamezni pacient je edinstven, ne samo v fizičnem (medicinskem) smislu, ampak tudi v osebnostnem. Vsakemu pacientu so priznane človekove pravice, ki jih mora vsakdo spoštovati. V odnosu med zdravnikom in pacientom je zdravnik v nekako nadrejenem položaju, saj je on tisti, ki (zlasti v očeh pacienta) pozna rešitev pacientovih težav. Prav zaradi ranljivosti posameznika, ko se znajde v vlogi pacienta, zdravnik ne sme pokroviteljsko sprejemati odločitev namesto njega, ampak mora pacienta še toliko bolj vključiti v njegovo zdravljenje, tako z izpolnjevanjem svojih pravnih obveznosti (pojasnilna dolžnost) in spoštovanjem pacientovih pravic (med drugim zdravljenje le na podlagi veljavne privolitve).

²² Odločitev Evropske komisije za človekove pravice v zadevi »Boffa et 13 autres c/ Saint-Marin« z dne 15.01.1998, 26536/95, D.R. št. 92-B, str. 27 – baza HUDOC.

²³ Cepljenje otrok - knjižica za starše, 2008.

²⁴ Cepljenje otrok - zloženko za starše, 2008.

²⁵ V tuji literaturi t.i. »Patient Information leaflet (PIL)«, ki mora biti priložen vsem zdravilom, in je namenjen končnemu uporabniku zdravila, torej pacientu.

²⁶ V tuji literaturi t.i. »Summary of Product Characteristics (SmPC)« je vključen v dokumentacijo za registracijo zdravila in je integralni del dovoljenja za promet z zdravilom. Cepivom mora biti priložen in je namenjen zdravniku.

²⁷ Novak B., Korošec D., Balažic J., 2009, str. 126.

²⁸ Novak B., Korošec D., Balažic J., 2009, str. 144.

Priloge



Presejalni vprašalnik
Pogovor s starši pred cepljenjem

Ime in priimek:

Datum rojstva:

Vaš naslov:

Datum pogovora:

Zdravstveno stanje pred cepljenjem:

Otrok je zdrav	DA	NE
----------------	----	----

Otrok je rahlo prehlajen (izcedek iz nosu)	DA	NE
--	----	----

Otrok ima izmerjeno povišano temperaturo	DA	NE
--	----	----

Otrok ima drisko	DA	NE
------------------	----	----

Drugo (navedite): _____	DA	NE
-------------------------	----	----

Ali otrok trenutno preboleva kakšno bolezen? Katero?	DA	NE

Ali otrok jemlje kakšna zdravila? Katera?	DA	NE

Ali je imel otrok kdaj hujšo alergijo na hrano? Na katero?	DA	NE

Ali je imel otrok kdaj hujšo alergijo na zdravila? Na katera?	DA	NE

Ali je otrok kdaj imel hujšo alergijo na katero od navedenih snovi? jajca	DA	NE
--	----	----

piščančje beljakovine	DA	NE
-----------------------	----	----

lateks	DA	NE
formaldehid	DA	NE
dietileter	DA	NE
polisorbat 80	DA	NE
polimiksin B	DA	NE
<i>Ali je imel otrok kdaj hujšo reakcijo po cepljenju? Po katerem?</i>	DA	NE

Kakšno?

Opombe:

Datum:

Anketni vprašalnik o zadovoljstvu z opravljenim cepljenjem

Spoštovani/-a,

v naši ambulanti želimo izboljšati kakovost dela, zato nam bo vaša ocena doživetega v veliko pomoč. Prosimo vas, da nam posvetite nekaj svojega dragocenega časa in odgovorite na postavljena vprašanja.

Izpolnjeni vprašalnik lahko vržete v nabiralnik za pohvale in pritožbe ali ga pošljete po pošti na naslov:

Naslov ambulante

Zagotavljamo vam, da bomo vse podatke obravnavali strogo zaupno. Sprejemamo tudi anonimno izpolnjene vprašalnike. Vaše ime pa bi nam bilo v pomoč pri preverjanju možnih pritožb.

VPRAŠALNIK

Kako ocenjujete odnos osebja, s katerim ste se v ambulanti srečali?

- korekten
- nekorekten - navedite v čem?

Ali je bila vaša zasebnost varovana, kolikor je to v ambulanti mogoče?

- da
- ne - navedite pomanjkljivosti:

Kako ocenjujete urejenost (prostorsko, čistočo, ...) ambulante?

- nimam pripomb
- opazil(-a) sem naslednje pomanjkljivosti

Ali ste pred cepljenjem dobili pričakovane informacije?

- da
- ne - katere informacije ste pogrešali?

Ali ste bili z obravnavo v naši ambulanti zadovoljni?

da - obkrožite oceno: 1 2 3 4 5

ne, zakaj ne?

Preostali prostor je namenjen vašim predlogom, pritožbam ali osebnemu mnenju, ki bi nam ga želeli posredovati:

Zahvaljujemo se vam za sodelovanje. S svojim odgovorom nam boste pomagali pri izboljšanju dela in stanja v ambulanti.

Ime in priimek:

Telefonska številka:



Prijava neželenega učinka

NEŽELENI UČINKI PO CEPLJENJU PROTI _____

Ime in priimek _____ spol: moški, ženski

Naslov _____

Datum (DD/MM/LL) rojstva _____

Datum cepljenja _____ Proizvajalec _____

Serija _____

Cepljenje: doza: I. II. III. IV. Revakcinacija: I. II. III. IV.

LOKALNI NEŽELENI UČINKI:

bolečina začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___
trajanje v urah, če je manj kot 24 ur _____ ur

rdečina začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___
oteklina začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___
premer _____ cm

SPLOŠNI NEŽELENI UČINKI:

temperatura _____ °C začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___
trajanje v urah, če je manj kot 24 ur _____ ur

slabost začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___
diareja začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___
utrujenost začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___
glavobol začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___
nespečnost začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___
zaspanost začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___
persistentno ječanje začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___
krči po telesu začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___
povečane obušesne slinavke začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___

makulopapulozen izpuščaj

začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___

anafilaktična reakcija

začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___

serozni meningitis, nevritis, encefalopatija

začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___

Drugo: _____

Ukrepi: opazovanje, ambulantno zdravljenje, spec. pregled, hospitalizacija

začetek ___ / ___ / ___ konec ___ / ___ / ___

Izid bolezni: brez posledic, izboljšanje, lažje posledice, invalidnost, smrt

Datum:

Zdravstvena organizacija / zdravnik:

Predlog za opustitev cepljenja

NASLOV PREDLAGATELJA :

Kraj:

Datum:

**MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE
KOMISIJA ZA CEPLJENJE
ŠTEFANOVA 5**

1000 LJUBLJANA

PREDLOG ZA OPUSTITEV CEPLJENJA

Spoštovani,

na podlagi Zakona o nalezljivih boleznih, ki je objavljen v Uradnem listu št. 33, z dne 30.3.2006, vam posredujemo Predlog za opustitev cepljenja.

Ime in priimek osebe, za katero se predlaga opustitev cepljenja:

Rojstni podatki in naslov bivališča:

Predlagamo opustitev cepljenja zaradi (obkrožite):

- alergije na sestavine cepiva
- resnega nezaželenega učinka cepiva po predhodnem odmerku istega cepiva
- bolezni ali zdravstvenega stanja, ki je nezdružljivo s cepljenjem
- drugo

Navedba nalezljive bolezni, za katero naj se opusti cepljenje:

Navedba lastniškega imena cepiva, s katerim bi se oseba morala cepiti:

Natančen, kratek opis zdravstvenega stanja osebe, za katero se pošilja predlog za opustitev cepljenja:

Predhodni cepilni status:

Strokovna utemeljitev in obrazložitev opustitve cepljenja:

Mnenje zdravnika, ki pošilja predlog:

Žig

Podpis zdravnika:

Priloga:

- zdravstvena dokumentacija

**Prijava izmikanja obveznemu cepljenju
na Zdravstveni inšpektorat Republike Slovenije
(ZIRS)**

ZAVOD IN ZDRAVNIK CEPITELJ:

Kraj:

Datum:

**MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE
ZDRAVSTVENI INŠPEKTORAT REPUBLIKE SLOVENIJE
(nasloviti na območno enoto ZIRS)**

PRIJAVA O IZMIKANJU ALI ONEMOGOČANJU OBVEZNEGA CEPLJENJA

Spoštovani,

v skladu z določbami Zakona o nalezljivih boleznih (Ur. list, 33/2006) podajam prijavo zoper (obkrožiti):

- osebo, ki se obveznemu cepljenju izmika ali ga onemogoča;
- roditelja ali skrbnika mladoletne osebe, ki se izmika ali onemogoča obvezno cepljenje;

Obveščam vas, da sem v skladu z določbami ZNB želel(a) opraviti obvezno cepljenje pri osebi, ki bi se morala cepiti:

Ime in priimek osebe, določene za cepljenje:

Rojstni podatki osebe, določene za cepljenje:

Naslov (stalnega /začasnega) bivališča osebe, določene za cepljenje:

Ime in priimek roditelja ali skrbnika mladoletne osebe, določene za cepljenje:

Naslov (stalnega ali začasnega) bivališča roditelja ali skrbnika mladoletne osebe, določene za cepljenje:

Oseba bi morala biti cepljena proti naslednjim nalezljivi/-im bolezn/-im (našteti):

1. Osebo, ki bi morala biti cepljena, ali njenega roditelja/skrbnika smo informirali o razlogu in namenu cepljenja. V nadaljevanju pri osebi, ki naj bi se cepila, ustrezno obkrožite:

a) Opravili smo postopek ugotavljanja razlogov za opustitev cepljenja s pregledom osebe in njene zdravstvene dokumentacije, pri čemer nismo ugotovili razlogov za opustitev cepljenja, med katere sodijo:

- alergija na sestavine cepiva,
- resen nezaželeni učinek cepiva po predhodnem odmerku istega cepiva,
- bolezen ali zdravstveno stanje, ki je nezdružljivo s cepljenjem.

b) Nismo opravili postopka za ugotavljanje razlogov za opustitev cepljenja, ker oseba tega ni dovolila oziroma tega ni dovolil njen roditelj/skrbnik.

2. Postopek za ugotavljanje razlogov za opustitev cepljenja ni bil opravljen, ker se oseba vabilu ni odzvala, oziroma se vabilu ni odzval niti njen roditelj/skrbnik.

3. Drugo _____

Oseba ali roditelj/skrbnik je kot razlog za izmikanje ali onemogočanje cepljenja navedel/la:

Opis opravljenega postopka, da bi cepljenje lahko izvedli (*navedite, kolikokrat in kdaj je bila oseba/roditelj/skrbnik vabljen na cepljenje, kateri strokovnjaki so bili vključeni v postopek obravnave necepljene osebe, na primer območni koordinator cepljenja...*):

Oseba oz. roditelj/skrbnik je bil/a seznanjen/a s pravico, da v skladu z določbami Zakona o nalezljivih boleznih lahko poleg zdravnika, ki cepljenje opravlja, poda predlog za opustitev cepljenja v primeru zdravstvenih kontraindikacij na Ministrstvo za zdravje.

DA NE

Žig zavoda

Žig in podpis zdravnika cepitelja

DODATEK

CEPIVA IN IMUNOST

Alojz Ihan

Dodatek Cepiva in imunost

Alojz Ihan



Celične vrste in podvrste, ki so pomembne za imunski odziv

Fagocitne celice

Evolucijsko najpreprostejše obrambne celice so fagociti. Fagocitna celica tujek najprej z ustreznimi receptorji prepozna, nato pa ga 'požre' (fagocitira). Ko prepozna tujek, začne okoli njega izvihovati citoplazemske podaljške. Ko z njimi obda delec v celoti, ostane ta ujet v membranskem mehurčku (fagosomu) znotraj celice. V naslednji stopnji se v fagosom zlivajo z encimi bogati mehurčki (lizosomi). Nastane prebavni mehurček (fagolizosom), v katerem kisikovi radikali (ROS) oksidirajo molekule tujka. Oksidacija mikrobnih encimov okvari njihovo delovanje in povzroči smrt mikroorganizma. Nato hidrolitični encimi razgradijo mikrob na osnovne gradnike (sladkorje, aminokisliline, maščobne kisliline). Slaba stran uničevanja mikrobov s fagocitozo je, da fagocitne celice (zlasti nevtrofilci) kmalu po požrtju 'izbljuvajo' uničene mikrobe v okolico. S tem encimi in kisikovi radikali fagocitnih celic okvarjajo lastna tkiva, da nastane nekroza (gnojno vnetje), ki lahko nepovratno okvari strukturo ~ ustroj in delovanje tkiva ali organa, zlasti če traja dlje časa.

Fagocitne celice molekule tujkov prepoznavajo s površinskimi receptorji, imenovanimi receptorji PRR (receptorji za prepoznavo molekularnih vzorcev; pattern recognition receptors – PRR). Mednje sodijo receptorji TLR (Toll-like receptors – TLR), lektini tipa C in znotrajcelični receptorji ((NOD like receptors – NLR). PRR se vežejo z mikrobnimi molekulami, ki se evolucijsko niso bistveno spreminjale in so skupne večjim skupinam patogenih mikrobov – imenujemo jih molekule PAMP (patogenom pridruženi molekularni vzorci; pathogen associated molecular patters – PAMP). Molekule PAMP (na primer lipopolisaharid, peptidoglikan, dvojnovijačna RNK) so navadno v notranjosti mikrobov in se sprostitjo v okolico šele ob njihovem razpadu. Navzočnost PAMP je pogoj za napad prvega vala imunskega odziva, to je aktivacijo fagocitnih celic, kateri sledi vnetje in aktivacija drugega, specifičnega vala imunskega odziva, katerega nosilci so limfociti. Pri naravni okužbi so vir PAMP razpadli mikrobi, pri cepljenju pa funkcijo PAMP opravljajo adjuvansi. Brez delovanja PAMP na receptorje PRR namreč ne pride do aktivacije fagocitnih celic, pospešene fagocitoze, makrofagnega predstavljanja antigenov limfocitom T niti do migracije makrofagov v področne bezgavke. V cepivih so kot adjuvansi lahko uporabljene kar naravne mikrobne molekule PAMP (na primer Freundov adjuvans, ki vsebuje mrtve mikobakterije), sintetični analogi naravnih PAMP (na primer AS04, ki je analog polisaharida šigel) ali pa snovi, ki aktivirajo makrofage na druge načine (kovinski oksidi) in ne z vezavo na receptorje PRR. Receptorska prepoznavna značilnih mikrobnih molekul PAMP je torej signal, da fagocitne celice (nevtrofilci, monociti, makrofagi) začnejo požirati delce in hkrati izločati prve vnetne mediatorje, na primer interleukin I (IL-1) in tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF). Fagocitoza mikrobov in vnetni odziv tkiva navadno zadoščata za zamejitev okužbe, vendar za ceno precejšnjih tkivnih in funkcionalnih okvar ter bolezenskih težav. Mnogih okužb pa fagocitne celice ne zmorejo dokončno odstraniti iz organizma.

Najučinkovitejše fagocitne celice – glede na količinsko zmožnost požiranja in uničevanja tujkov – so nevtrofilni granulociti, ki tudi prevladujejo (okoli 70 % jih je) med krvnimi levkociti in se lahko ob vnetju masovno preselijo v okuženo tkivo. Nevtrofilni granulociti nastajajo v kostnem mozgu, od koder prehajajo v kri (okoli 4000/mm³ krvi), v kateri preživijo 1 do 2 dni in nato odmrejo. Vnetni mediatorji (aktivirani proteini komplekta, kinini, izločki limfocitov in aktiviranih makrofagov) jih mobilizirajo, da skozi kapilare vstopijo v vnetna tkiva. Tam požirajo tujke. Lizosomi nevtrofilcev vsebujejo hidrolaze, mieloperoksidazo in muramidazo (lizocim). Aktivirani nevtrofilci citotoksično vsebino lizosomov izločajo tudi navzven, s čimer okvarijo tkiva. To se dogaja zlasti ob navzočnosti imunskih kompleksov ~ skupkov antigenov in protiteles, ki se vežejo na receptorje Fc γ (receptor za IgG) na površini nevtrofilcev. Tako aktivirani nevtrofilci so pomemben patogenetični dejavnik preobčutljivostne reakcije tipa III (Arthusova reakcija), ki lahko na primer nastane tudi na mestu vnosa cepiva, če ima cepljena oseba že izdelana protitelesa proti sestavinam cepiva. Ker so nevtrofilci najpomembnejše obrambne celice za odstranjevanje tujkov, pomeni njihovo pomanjkanje v krvi (nevtropenija) veliko nevarnost okužb, pri cepljenju z živimi cepivi pa nevarnost, da živo cepivo namesto zaščite povzroči nastanek kužne bolezni, proti kateri cepimo.

Monociti in makrofagi - aktivacija antigensko specifičnih imunskih odzivov

Monociti nastajajo v kostnem mozgu iz matičnih krvnih celic. Iz kostnega mozga prehajajo v kri kot razmeroma velike (od 12 do 20 μ m), okrogle celice, ki se v krvi zadržijo zelo kratek čas (1 dan), nato iz kapilar prestopijo v različna tkiva (navadno zaradi lokalnih tkivnih vnetnih signalov) in se lokalno preoblikujejo v nepravilno oblikovane celice (tkivne makrofage ali histiocyte). Tkivni makrofagi so glede na tkivno lokacijo dobili različna histološka imena (npr. Kupferjeve celice v jetrih, mikroglijske celice v možganih, Langerhansove celice v koži). Makrofagi prepoznajo in fagocitirajo tujke, obenem pa izločajo vnetne mediatorje, ki sprožijo vnetno reakcijo. Poleg tujkov požirajo tudi tkivne celice, ki so v fazi programiranega celičnega odmiranja (apoptoze). Pomen makrofagnega požiranja tujkov je zlasti, da požrte in ustrezno razgrajene tuje molekule predstavljajo celicam T pomagalkam in s tem sprožajo specifični imunski odziv, ki se kaže z nastankom protiteles ali citotoksičnih limfocitov T ali obojih, usmerjenih proti tujim molekulam – antigenom. Specifični imunski odziv potrebuje za nastanek določen čas (nekaj tednov), ki je potreben za požiranje tujkov na mestu njihovega vdora, migracijo makrofagov s požrtimi tujki v področne bezgavke, predelavo požrtih tujih molekul v obliko, primerno za antigensko predstavitev limfocitov T – celicam pomagalkam. Temu sledi še razmnoževanje celic T pomagalk, nato pa razmnoževanje limfocitov B in citotoksičnih limfocitov T ter njihova diferenciacija v spominske limfocite. Slednji se ob vztrajanju tujka v organizmu in s tem tudi v bezgavki hitro preoblikujejo v efektorske celice, ki odstranjujejo tujke (limfociti B z izločanjem protiteles, citotoksični limfociti pa s citotoksično reakcijo). Ko so tujki odstranjeni, ostanejo spominski limfociti še leta dolgo v organizmu, vendar jih ponovno soočenje z enako okužbo zelo hitro prikljče in aktivira (imunski spomin).

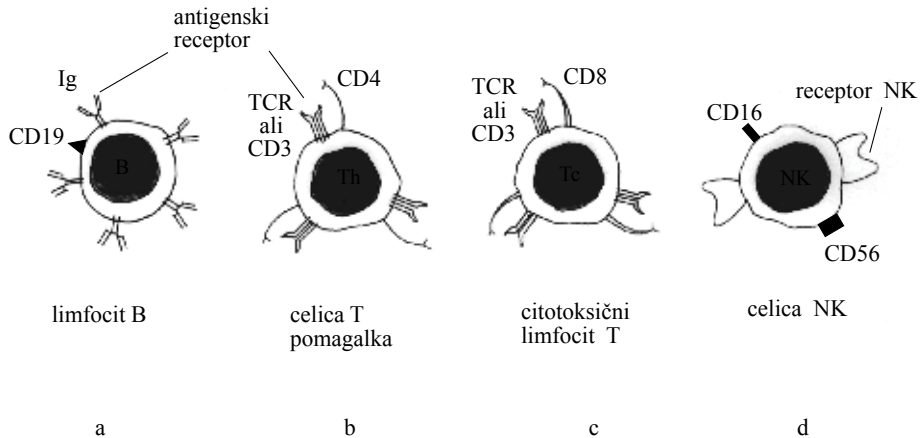
Makrofagne celice, ki so zmožne predstavljati antigene, imenujemo antigen predstavljajoče

celice (APC), ki v nekaterih tkivih (bezgavkah, vranici, timusu) opravljajo zelo specializirane naloge. V foliklih bezgavk in vranice se APC imenujejo folikularne dendritične celice. Pomembne so, ker predstavljajo antigene limfocitom B in tako omogočijo nastajanje ustreznih protiteles. Poznavanje njihove fiziologije je zato zlasti pomembno pri načrtovanju cepiv. APC v timusu predstavljajo antigene dozorevajočim limfocitom T. To omogoči odstranitev (selekcijo) tistih nezrelih limfocitov T, ki so z antigenskimi receptorji usmerjeni proti antigenom lastnega organizma in bi lahko povzročili nastanek avtoimunosti, če bi dozoreli in prišli v kri.

Limfociti – celice antigensko specifičnih imunskih odzivov

Limfociti so celice s posebnimi, bolj dolgoročno usmerjenimi nalogami v zvezi z imunskim odzivom. Njihova dejavnost je evolucijsko mlajša od fagocitoze, njihova naloga pa 'dopolniti' prvo linijo obrambe (prirojene fizične pregrade in nespecifični imunski odziv – fagocitozo in aktivacijo vnetja) s specifičnim (pridobljenim, spominskim) imunskim odzivom. Namen specifičnega, imunskega odziva je predvsem nastanek spominskega imunskega odziva, specifično usmerjenega proti molekulam (antigenom) povzročitelja bolezni. Za specifično prepoznavanje in posledično odstranjevanje tujih molekul imajo limfociti posebne receptorje za antigene. Antigeni so molekule, ki jih limfocitni receptorji za antigene (imunoglobulinske molekule, T-celični receptorji) prepoznajo za tuje. Vsak limfocit ima na svoji površini eno samo vrsto povsem značilnih in unikatnih receptorjev za antigen, ki se zelo specifično vežejo samo z eno obliko tuje antigenske molekule. V naravi obstaja zelo veliko različnih molekul in za njihovo specifično prepoznavanje mora biti v telesu na voljo veliko limfocitov z raznolikimi vezišči za antigen, vsak od limfoitov pa se receptorsko poveže le s 'svojo' vrsto antigenskih molekul. Ocenjujemo, da ima človek nekaj stotin milijonov medsebojno različnih limfocitov. Njihovi receptorji za antigene se razlikujejo od limfocita do limfocita, zato v telo skoraj ne more priti večja tuja molekula, na katero se ne bi z receptorjem za antigen vezalo vsaj nekaj limfocitov. Prednost obstoja tako ogromnega števila različnih limfocitov je, da praktično ni tujka, ki bi ob vdoru v organizem ne izzval nastanka specifičnega imunskega odziva proti njemu. Slabost obstoja ogromnega števila različnih limfocitov pa je, da se na posamezen vdor tujka v telo odzove zelo malo limfocitov. Ker maloštevilne celice ne morejo zamejiti okužbe, se vrste limfocitov, ki prepoznajo določeno vrsto tujkov, začnejo naglo razmnoževati. V tednu ali dveh navadno nastane nekaj tisoč istovrstnih limfocitov, kar običajno zadošča za nastanek spominskega imunskega odziva (protitelesnega, citotoksičnega), ki učinkovito zameji in odstrani okužbo.

Slika 1: Osnovne vrste limfocitov



Osnovne vrste limfocitov: **a** - limfocit B, katerega antigenski receptor je imunoglobulinska molekula (Ig); **b** - celica T pomagalka (Th), katere antigenski receptor je T-celični receptor (TCR), izraža pa še antigen CD4; **c** - citotoksični limfocit T (Tc), katerega antigenski receptor je T-celični receptor (TCR), izraža pa še antigen CD8; **d** - celica naravna ubijalka (NK), ki ima molekuli CD56 in CD16.

Pridobljena imunost: antigenska specifičnost in imunski spomin

Po prvem stiku z antigenom nastane specifični imunski odziv v nekaj tednih. Imenuje se primarni imunski odziv, njegova učinkovitost temelji na razmnoženih spominskih limfocitih, ki so specifično usmerjeni proti tuji antigenski molekuli. Ponoven stik z enakim antigenom vzbudi specifičen imunski odziv, ki je hitrejši in močnejši od primarnega. To je sekundarni (anamnestični) imunski odziv. Primarni in sekundarni imunski odziv sta edinstveni lastnosti imunskega sistema.

Specifični imunski odziv omogočajo limfociti s svojimi antigenskimi receptorji. Med limfociti ločimo limfocite B, katerih antigenski receptorji so protitelesne molekule – imunoglobulini (Ig). T-celični receptorji (TCR) pa so antigenski receptorji limfocitov T. Vsak posamični limfocit ima na površini antigenske receptorje, ki so medsebojno vsi enaki in specifični samo za eno vrsto antigena. Tujek (antigen), ki pride v telo, se veže samo na limfocite, ki imajo antigenske receptorje ustrezne specifičnosti. Po vezavi antigena se limfocit začne hitro razmnoževati (proliferacija) in zoreti (diferenciacija). Iz posameznega limfocita po vezavi antigena v nekaj dneh nastanejo številni limfociti, ki imajo enake antigenske receptorje. Tako nastane specifični limfocitni klon. Posledica klonske ekspanzije specifičnih limfocitov je poleg odstranitve antigena tudi imunski spomin. Primarni imunski odziv se začne z zakasnitvijo, ki je

potrebna za ekspanzijo specifičnega klona. Sekundarni imunski odziv je hitrejši in močnejši, ker se proti antigenu odzovejo specifični kloni spominskih limfocitov, ki so že nastali med primarnim imunskim odzivom. Limfociti, ki še nikoli niso prišli v stik s specifičnim antigenom, so naivni limfociti. Spominski limfociti ob navzočnosti antigena diferencirajo v efektorske limfocite: limfociti B v plazmatke, ki tvorijo protitelesa, citotoksični limfociti T pa v aktivirane citotoksične celice.

Imunoglobulini – receptorji za antigen limfocitov B

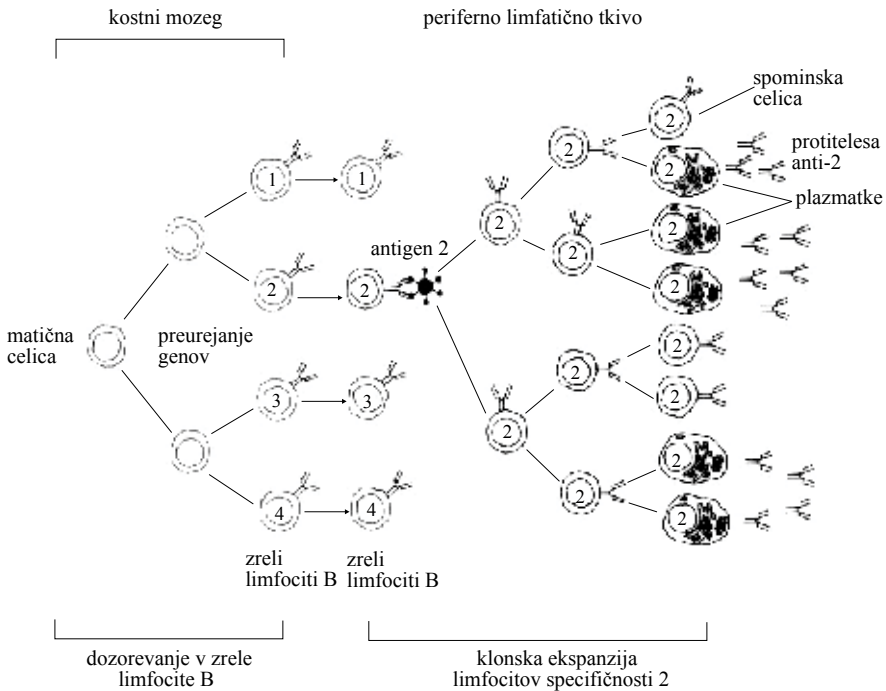
Antigenski receptorji limfocitov B so imunoglobulinske molekule, ki jih limfociti B izražajo na svoji površini. Imenujemo jih membranski imunoglobulini (mIg). Te molekule imajo vezišče za antigen, ki se z nekovalentnimi vezmi poveže z delom antigenske molekule, ki ga imenujemo antigenska determinanta ali epitop. Posamezna antigenska molekula, ki pride v telo, ima navadno več različnih epitopov, ki izzovejo nastanek več različnih vrst specifičnih protiteles. Še v večji meri to velja za mikroorganizem, ki je sestavljen iz številnih različnih molekul. Po okužbi torej praviloma nastanejo raznovrstna protitelesa, usmerjena proti številnim mikrobnim antigenom. Običajno pa le nekatere vrste takih protiteles pomembno prispevajo k zamejevanju (nevtralizaciji) okužbe. Taka protitelesa imenujemo nevtralizacijska protitelesa, in ena glavnih nalog pri razvoju cepiv je izbira tistih mikrobnih antigenov, ki bodo v cepilnem pripravku izzvala predvsem nastanek nevtralizacijskih protiteles.

Zgradba in razredi imunoglobulinov

Po vezavi antigena se limfocit B aktivira in diferencira v spominski limfocit B. Ob persistenci antigenov se spominski limfociti B diferencirajo v plazmatke prek vmesnih celic – plazmablastov. Ti imajo Ig-receptorje za antigene (podobno kot limfociti B), hkrati pa proizvajajo manjše količine protiteles IgM. Plazmablasti se razmnožujejo in preklaplajo sintezo protiteles IgM na druge razrede protiteles (G1, G2, G3, G4, A1, A2, E). Po nekaj dneh plazmablasti bodisi propadejo (če v okolici ni antigenov, ki bi se specifično vezali na njihove membranske Ig), bodisi diferencirajo v plazmatke, ki ne morejo več preklapljati med protitelesnimi razredi. Plazmatke začnejo izločati velike količine imunoglobulinov (nekaj tisoč molekul na sekundo), ki imajo enako vezišče za antigen kot limfociti B, iz katerih so plazmatke nastale. Plazmatke imajo zelo malo membranskih Ig, ki pa so pomembni za uravnavanje sinteze protiteles; namreč, dokler receptorji zaznavajo navzočnost antigenov, plazmatka podaljšuje sintezo protiteles. Za uspešno odstranitev okužbe morajo plazmatke izdelati dovolj protiteles, da se v telesnih tekočinah ustvari ustrezna koncentracija (zaščitna raven protiteles). Zaščitna koncentracija protiteles je različna pri različnih okužbah. Po eni strani gre lahko za drugačno občutljivost mikroorganizmov in lokalizacijo okužbe, del izmerjene raznolikosti zaščitnih ravnih protiteles pa gre tudi na račun specifičnosti metod, ki merijo serumsko koncentracijo

specifičnih protiteles, ker je od vseh nastalih protimikrobnih protiteles navadno le majhen delež zaščitnih, ki mikrobu dejansko škodujejo. Ocenjujejo, da mora pri večini okužb nastati nekaj tisoč plazmatk istega klona, da bi lahko nastala primerna raven zaščitnih protiteles.

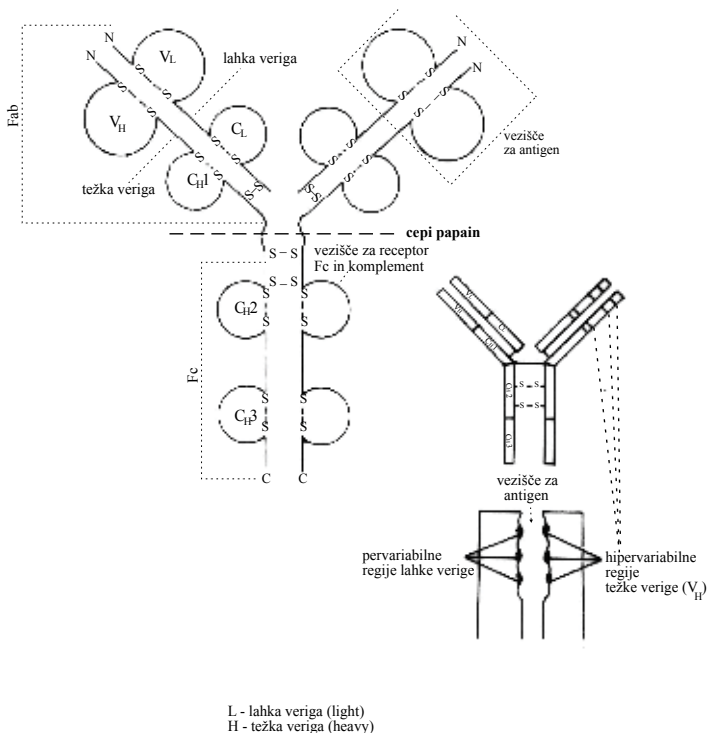
Slika 2: Dozorevanje limfocitov B v kostnem mozgu in njihovo razmnoževanje (klonska ekspanzija) po stiku s tujkom – antigenom



Protitelesa so imunoglobulini. To so glikoproteinske molekule, ki z vezavo na antigene onesposobijo tujke (zlasti mikrobo) ter hkrati sprožijo različne mehanizme (npr. aktivacijo komplementa, opsonizacijo), ki odstranijo tujke iz organizma. IgG so najpogostnejša protitelesa, saj jih je v normalnem človeškem serumu okoli 70 % vseh imunoglobulinov. Lahko prehajajo skozi placento, zato materina protitelesa IgG ščitijo tudi plod pred okužbami. Osnovno enoto imunoglobulinske molekule razreda G (IgG) sestavljata 2 proteinski verigi: večja (težka veriga, MM približno 150.000) in manjša (lahka veriga, MM približno 50.000). Protitelesa razreda IgG imajo dve povsem enaki veziščici za antigen. Konstantne regije težkih verig določajo fiziološke učinke, ki jih imunoglobulini po vezavi na antigen povzročijo v organizmu. Ločimo 5 razredov težkih verig (M, G, A, D, E) in glede na njih tudi 5 razredov imunoglobulinskih molekul (IgM, IgG, IgA, IgD in IgE), ki se med seboj razlikujejo po molekulski zgradbi, antigenskih lastnostih in fizioloških učinkih, ki sledijo vezavi antigena s protitelesom. Protitelesa razreda IgM so makroglobulini (M), ki imajo veliko molekulsko maso, približno 900.000. Sestavljena so iz 5 enakih enot, posamezna enota je zgrajena

podobno kot molekula IgG. Protitelesa razreda IgM imajo po 10 enakih vezišč za antigen, pri primarnem imunskem odzivu pa nastanejo prej kot IgG. Zaradi multivalentnosti so zlasti učinkovita za pritrjevanje na površino celic, ki imajo veliko število podobnih antigenih mest (taki so npr. antigeni O /lipopolisaharid/ na po Gramu negativnih bakterijah). Protitelesa IgM se začnejo tvoriti že pri plodu. Ker ne prehajajo skozi placento, je njihovo ugotavljanje uporabno za diagnostiko prenatalnih okužb in okužb v prvih 6 mesecih življenja.

Slika 3: Protitelesa IgG in IgM



Protitelesa razredov IgG in IgM se po nastanku razporedijo v zunajceličnih tekočinah. S svojimi specifičnimi vezišči se povežejo s tujki (antigeni). Nastanek kompleksa antigen-protitelo (imunski kompleks ~ skupek) ima različne fiziološke učinke, ki prispevajo k odstranitvi tujka iz telesa in izničenju njegovega patološkega učinkovanja na organizem.

Fiziološki učinki vezave protiteles na antigene so: a) Nevtralizacija – včasih protitelo že samo z vezavo na antigen izniči njegove patološke učinke. Vezava na molekule toksinov (npr. difterijski toksin) prepreči vezavo toksina na celice in s tem toksično delovanje. Vezava IgG na virusne delce prepreči njihovo širjenje na neokužene celice. b) Oponizacija – protitelo ob vezavi na tujek spremeni konformacijo tako, da se na njegov del Fc vežejo fagocitne celice s svojimi receptorji Fc (zlasti nevtrofilci). Fagocitne celice po tej vezavi fagocitirajo

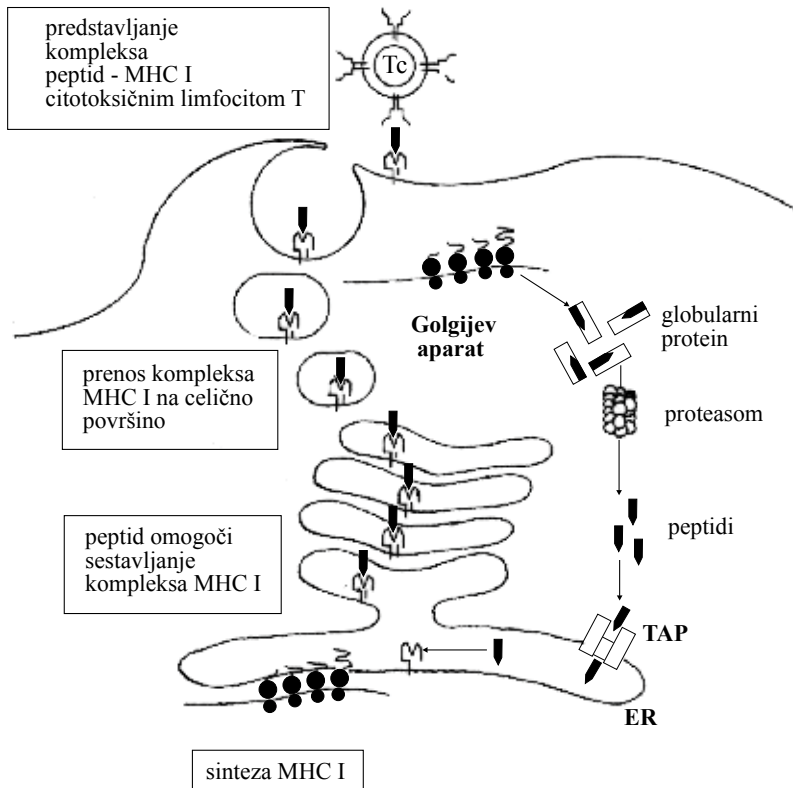
celoten imunski kompleks ~ skupek in tako odstranijo tujek. c) Aktivacija komplementa – protiteleso ob vezavi na antigen spremeni konformacijo tako, da z delom Fc sproži kaskadno aktivacijo proteinov komplementnega sistema (klasična pot). Posledica je nastanek litičnega kompleksa (membrane attack complex – MAC), ki poškoduje mikrobo celico. Aktivirani proteini komplementa in njihovi odlomki tudi okrepijo vnetno reakcijo in pospešijo prihod celic vnetnic v vnetišče (kemotaksa).

Protitelesa razreda IgA1 se nahajajo pretežno v serumu, IgA2 pa prevladujejo v izločkih sluznic (kot sta črevesna in dihalna sluz). Poglavitna funkcijska razlika med IgA in preostalimi protitelesi, ki prevladujejo v krvi: IgG in IgM, je, da oba aktivirata vnetne dejavnike (proteine komplementa, fagocitne celice), IgA pa veže tuje molekule na površini sluznic in oteži njihov vdor v sluznice. IgA v krvi veže tuje molekule in omogoča njihov prenos skozi jetrne celice v žolč. S tem je poskrbljeno, da se imunski sistem ne odzove z vnetno reakcijo na antigene, ki pridejo v telo s hrano in z vdihanim zrakom. V nasprotnem primeru bi prišlo do vnetja sluznic in okvare njihovega delovanja. Protitelesa razreda IgE prav tako ne aktivirajo komplementa. Krvna plazma vsebuje izredno majhen delež IgE, skoraj v celoti je namreč vezan na bazofilce in mastocite. IgE izločajo predvsem plazmatke v sluznicah črevesa in dihal. Bistvena za aktivnost IgE pri alergijah in parazitskih boleznih je njegova zmožnost, da se veže na receptor Fc za IgE (na bazofilcih v krvi in mastocitih v sluznicah in koži ter na eozinofilcih). Ko se na celično površino vezane molekule IgE vežejo še ustrezni antigeni, se celice aktivirajo in sproščajo vnetne mediatorje (z IgE posredovana alergijska reakcija oz. preobčutljivost tipa I po stari nomenklaturi). Protiteles razreda IgD je zelo malo v plazmi, veliko pa jih je na limfocitih B, na katerih se pojavijo v obdobju zorenja in so sestavni del receptorja za antigen (mIgD).

Nastanek specifičnega imunskega odziva po okužbi ali po cepljenju

Po vdoru tujka v tkivo (zaradi okužbe ali cepljenje) makrofagne celice v tkivu s svojimi receptorji PRR najprej prepoznajo 'nevarne' signalne mikrobo molekule (PAMP), ki pomenijo navzočnost mikroorganizmov v tkivu. V cepivu molekule PAMP nadomestimo z adjuvansom. Sledi aktivacija požiranja tujkov (oz. cepilnih antigenov) in sproščanje vnetnih citokinov, ki kemotaktično privabijo v vneto tkivo levkocite iz krvi. Če je molekul, ki aktivirajo receptorje PRR dovolj, je to signal za makrofage in/ali dendritične celice, ki so fagocitirale tujke, da se premaknejo po limfnih žilah do področnih bezgavk. Tam začnejo v svoji notranjosti razgrajene delce tujkov (peptide) povezovati z molekulami MHC 2. Molekule MHC 2 so proteini, ki se povežejo s peptidnimi delci tujkov v obliko, ki jo lahko limfociti T prepoznajo s svojimi receptorji za antigene in se pri aktivirajo. Aktivacija limfocitov T pa je prva stopnja nastanka antigeno specifičnega imunskega odziva.

Slika 4: Delovanje molekul MHC I

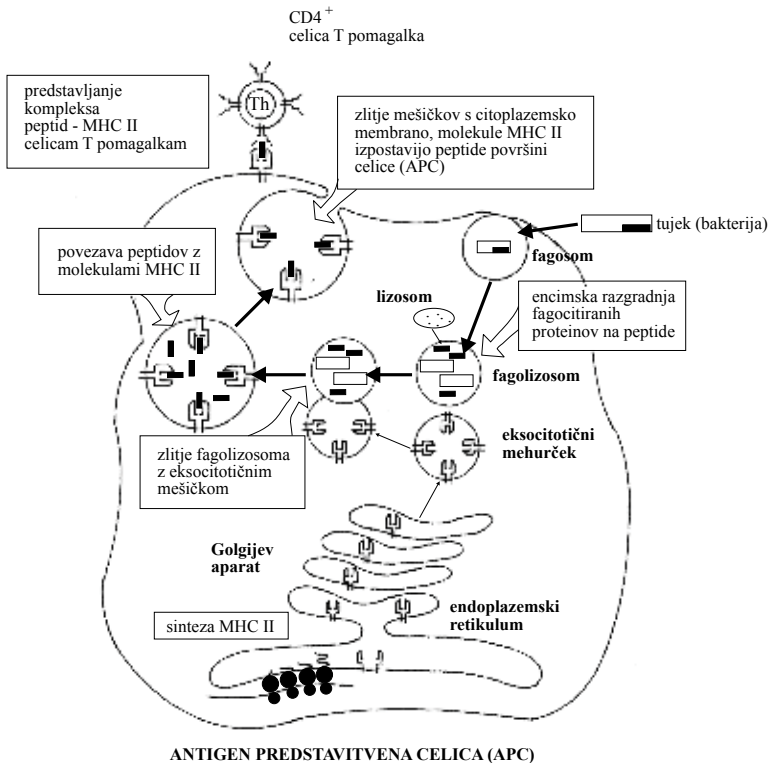


Molekule MHC po njihovi funkciji ločimo v dva razreda: MHC I in MHC II. Molekule MHC I (pri človeku so humani levkocitni antigeni – HLA A, B in C) imajo na površini vse zdrave telesne celice, ki imajo jedro. Vsaka celica encimsko razseka majhen del proteinov v citoplazmi na (naključne) peptidne fragmente (8 ali 9 aminokislin), ki preidejo v cisterne endoplazemskega retikuluma. Tam se peptidi povežejo z novonastajajočimi molekulami MHC I v proteinske komplekse, ki se vgradijo v citoplazemsko membrano. Molekule MHC I so torej prenašalni proteini, ki iz citoplazemskih proteinov nastale peptide prenašajo na celično površino. Na tako predstavljene peptide naletijo citotoksični limfociti T. Pri normalni, neokuženi celici molekule MHC I predstavljajo zgolj svoje peptide, nastale z razsekanjem svojih molekul (npr. kolagena, encimov). V organizmu normalno ni citotoksičnih limfocitov T, ki bi prepoznali lastne peptide v kompleksih MHC I. Kadar je proteinska sinteza celice virusno spremenjena (celica sintetizira telesu tuje, virusne proteine), del molekul MHC I predstavlja tudi virusne peptide. Zato se najdejo citotoksični limfociti T (limfociti T CD8), ki prepoznajo virusne peptide v kompleksih MHC I in povzročijo smrt okuženih celic. Molekula m-RNK s celično

ali virusno gensko informacijo omogoči citoplazemsko proteinsko sintezo na ribosomih. Del citoplazemskih proteinov pa proteolitični encimski kompleksi – proteosomi – stalno cepijo na peptidne odseke. Manjše peptide (dolžine 8 do 9 aminokislin) transportni proteinski kompleks (transporter in antigen processing – TAP) prenese v cisterno endoplazemskega retikuluma (ER). Posamezni peptid se lahko veže z verigo alfa MHC I v stabilen molekulin kompleks MHC I, ki je zasidran v membrani endoplazemskega retikuluma. Z membranskim prenosom prek Golgijevih cistern in eksocitoznih mehurčkov postanejo kompleksi MHC I sestavni del plazmaleme, kjer kot zunanji membranski proteini predstavljajo peptide citotoksičnim limfocitom T.

Molekule MHC II imajo samo celice, ki predstavljajo antigene celicam T pomagalkam. Antigen predstavljajoče celice (APC) so predvsem monociti, makrofagi in dendritične celice. APC tujeke požirajo in jih v prebavnih mehurčkih encimsko razgradijo na peptidne fragmente. Molekule MHC II so transportni ~ prenašalni proteini, ki take peptidne fragmente (dolžine 12 do 15 aminokislin) prenesejo na površino APC in jih predstavljajo limfocitom T – celicam T pomagalkam (CD4). Če celice T pomagalka na fagocitnih celicah prepoznajo tujo peptidno sekvenco, se aktivirajo in s svojimi izločki (citokini) vzbudijo in usmerjajo imunski odziv.

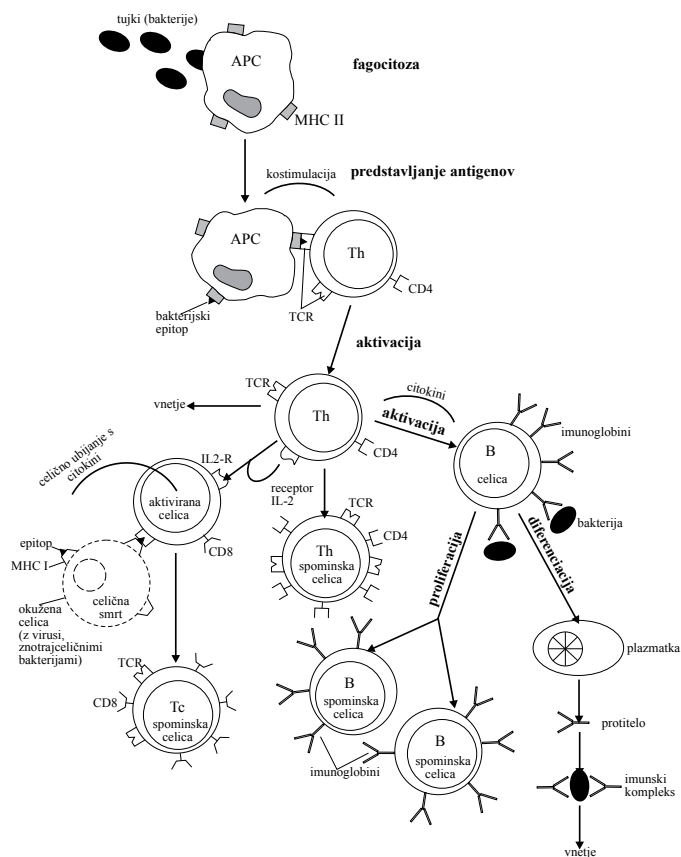
Slika 5: Delovanje molekul MHC 2



Aktivacija limfocitov T – celic pomagalik (CD4)

Celice T pomagalke z antigenimskim receptorjem (TCR) prepoznajo peptid, ki ga z molekulami MHC II ponujajo v prepoznavo makrofagne celice. Celica T pomagalka s svojim proteinom CD4 (ki je receptor za molekule MHC II) najprej na makrofagu prepozna molekulo MHC II. Nato celica T pomagalka s svojim TCR lahko prepozna tuj peptid, ki se nahaja v kompleksu MHC II. Če se prepoznava tujega peptida (antigena) zgodi, se v celici T pomagalki aktivirajo geni za sintezo mediatorjev – citokinov. Med njimi je zlasti pomemben interleukin 2 (IL-2), ki deluje na limfocite B, citotoksične limfocite T, pa tudi povratno na celice T pomagalke. IL-2 povzroči razmnoževanje celic, ki na membrani izrazijo visokoafinitetne receptorje za IL-2. Ker IL-2 zelo hitro razpada (razgrajujejo ga proteazni encimi v tkivni tekočini in plazmi), je njegova učinkovita koncentracija samo v neposredni soseščini aktivirane celice T pomagalke. To je pomembno zato, da se aktivirajo samo celice, ki so neposredno vpletene v imunski odziv, ne pa tudi tiste, ki se odzivajo na druge antigene.

Slika 6: Organizacija imunskega odziva



Aktivacija citotoksičnih limfocitov T (CD8)

Citotoksični limfociti T (CD8+) prepoznajo tuj peptid z antigenim receptorjem (TCR). Telesne celice, ki so okužene z znotrajceličnimi bakterijami, paraziti ali virusi, ponujajo tuje (antigenske) peptide v prepoznavo citotoksičnim limfocitom T. Citotoksični limfocit T na vsaki celici najprej prepozna molekulo MHC I in se prek nje poveže s celico. Šele po tej vezavi citotoksični limfocit T s svojim antigenim receptorjem (TCR) lahko prepozna tuj peptid, ki se nahaja v molekulskem kompleksu MHC I. Če se prepozna tujega peptida (antigena) zgodi, se v citotoksičnem limfocitu T aktivirajo geni za sintezo receptorjev za IL-2. Če je v okolici dovolj velika koncentracija IL-2 (aktivirane celice T pomagalk v neposredni bližini), se IL-2 veže na receptorje na citotoksičnih limfocitih T in spodbudi izločanje vsebine citotoksičnih zrn proti tarčni celici, ki vsebuje tuje peptide. Citotoksična zrna vsebujejo encime in toksične snovi, ki uničijo napadene celice. Med toksičnimi proteini je znan perforin, ki se veže na membrano napadene celice, kjer nato polimerizira in s tem ustvari transmembranske kanale, ki porušijo ionsko ravnovesje napadene celice. Citotoksični mehanizem ubijanja uporabljajo poleg limfocitov T tudi celice NK, čeprav slednje tujkov ne prepoznavajo z antigenimi receptorji.

Aktivacija limfocitov B

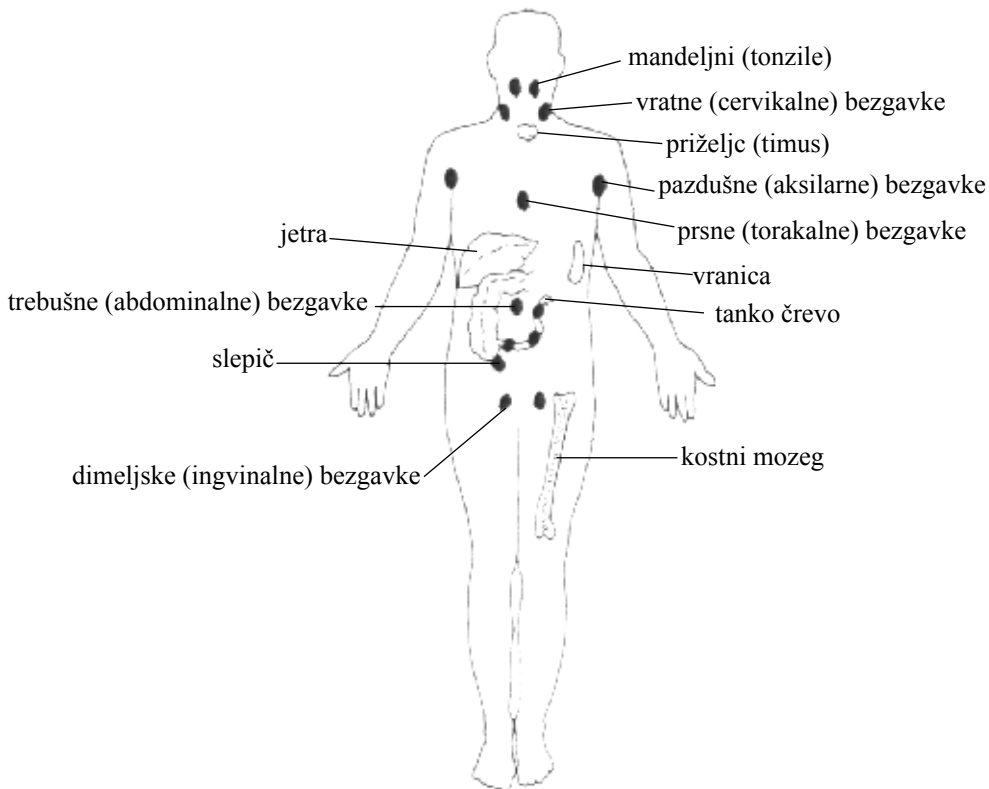
Limfociti B prepoznajo antigene v zunajcelični tekočini (topne molekule v nativni konformaciji, delci) z antigenimi receptorji. Pri naivnih limfocitih B so antigeni receptorji mIgD in mIgM. Antigeni, ki se vežejo na antigenske receptorje, izzovejo endocitozo. To je signal, da limfocit B sproži sintezo receptorjev za IL-2. Če je v okolici dovolj velika koncentracija IL-2, ki ga izločajo aktivirane celice T pomagalk v neposredni bližini, se ta veže na receptorje na limfocitih B in povzroči njihovo razmnoževanje (klonska ekspanzija) ter diferenciacijo v spominske limfocite B. Brez IL-2 aktivacija limfocita B ni uspešna in taka celica navadno propade. Po aktivaciji z antigenom se limfocit začne naglo podvojevati (ekspanzija klona).

Predstavljanje antigenov pri cepljenju

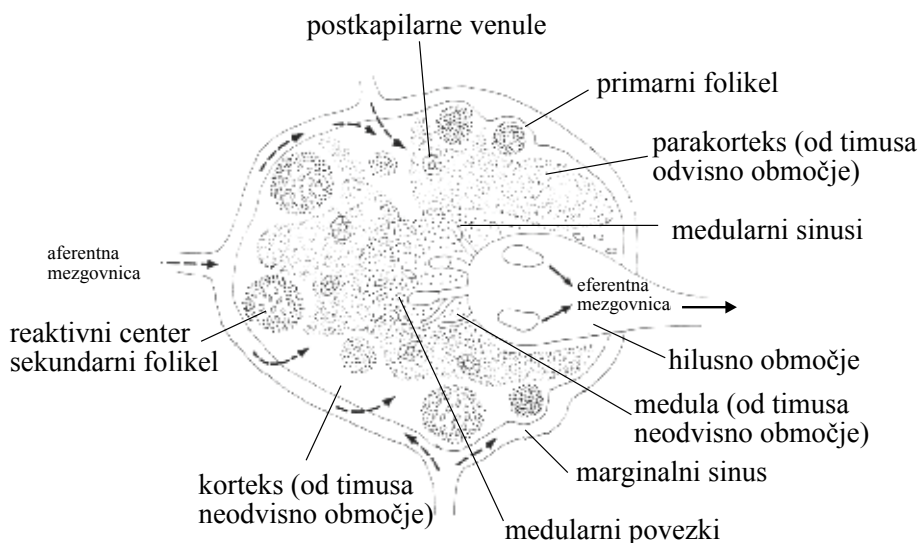
Intersticijske dendritične celice in predstavitev antigena limfocitom T

Dendritične celice (DC) kot najbolj učinkovite APC imajo nekatere posebne lastnosti, ki bistveno vplivajo na učinkovitost cepiv. Delce in mikrobe lahko DC zajamejo s fagocitozo, z makropinocitozo lahko v obsežne pinocitozne vezikle zajamejo večjo količino zunajcelične tekočine, izražajo pa tudi receptorje za posredovanje adsorptivne endocitoze (manozni receptorji makrofagov, DEC-205 ter receptorje Fc γ in Fc ϵ). Z makropinocitozo in receptorsko uravnavanim zajemanjem antigene učinkovito zasledijo že v piko- in nanomolarnih koncentracijah (druge APC zasledijo antigene v mikromolarnih koncentracijah).

Slika 7: Imunske celice in tkiva



Slika 8: Shema bezgavke



Da bi se organizem lahko primerno odzval na antigene iz okolice, mora biti omogočen prenos antigena v lokalne bezgavke, kjer se začne imunski odziv, vezan na limfocite T. Prenos antigena v bezgavko lahko poteka po dveh poteh. Če je koncentracija antigena na periferiji velika, lahko antigen prek limfatičnega žilnega sistema dospe v bezgavke ali vranico. Koncentrira se v subkapsularnih sinusih in po aferentnih mezgovnicah prehaja v T-celična območja.

Alternativna pot antigena poteka tako, da nezrele DC na periferiji (Langerhansove celice v koži ter DC v drugih tkivih) zajamejo antigen in potujejo po dovodnih mezgovnicah v krajevne bezgavke. Človek ima približno 10^9 epidermalnih Langerhansovih celic, ki so povezane s keratinociti prek kadherina E. Ko zajamejo antigen, se odlepijo od keratinocitov in s stvarjenjem kolagenaz preidejo skozi bazalno membrano v mezgovnice ter po njih v bezgavke. Med zorenjem se zmanjša njihova sposobnost zajemanja antigenov, nastajati pa začne velika količina kompleksa peptidov MHC razreda II. V T-celičnem območju (parakorteks) bezgavke se nezrele DC s svojimi številnimi in dolgimi izrastki vrinejo med druge celice. Na tem mestu jih označujemo kot celice vrinjenke (interdigitating cells – IDC). Tu se njihova preobrazba konča. IDC stopijo v stik z limfociti T in jim predstavijo antigen. Zorenje DC je nadvse pomembno za začetek imunskega odziva in je odvisno od mikrobnih in vnetnih snovi. Zorenje stimulirajo signali za nevarnost PAMP¹ /angl. Pathogen associated molecular pattern/ (cele bakterije, LPS, virusna RNK in druge mikrobnne molekule) ter citokini IL-1, GM-CSF, medtem ko TNF- α , IL-10 zorenje preprečuje.

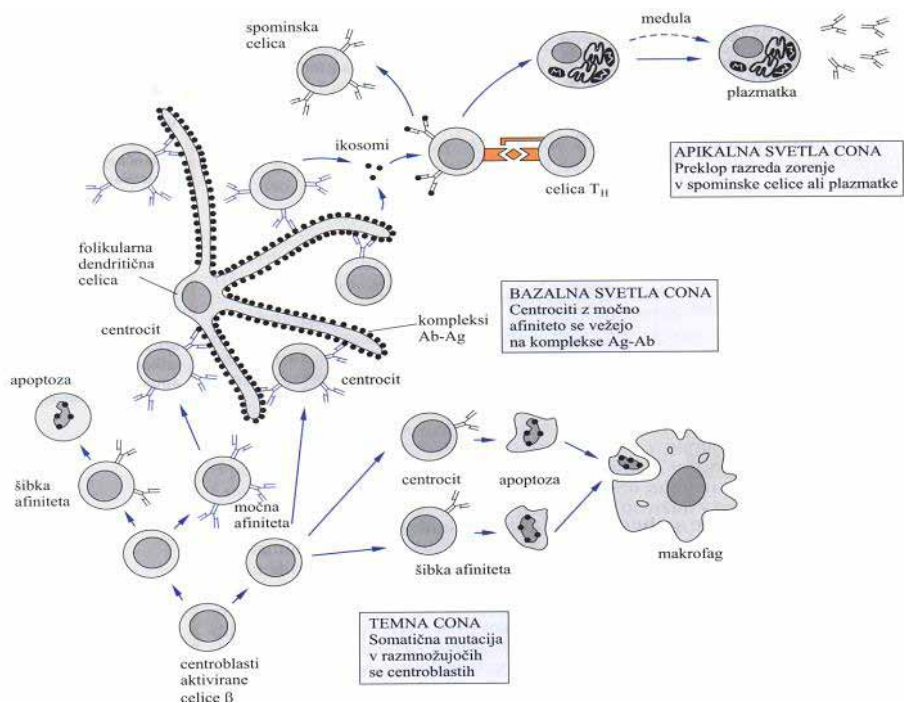
Folikularne dendritične celice - predstavitev antigena limfocitom B

V germinativnem središču je približno 1 % celic folikularnih dendritičnih celic (FDC), ki izpolnjujejo stromo germinativnega središča. FDC so nefagocitne celice, ki so brez lizosomov. Celično jedro je iz dveh režnjev, z lepo izraženim jedrcem, citoplazma je malo. Imajo številne podaljšane citoplazemske izrastke, ki so pogosto prepleteni z izrastki drugih FDC. Dendritični izrastki so lahko nitaste oblike, zrelejši pa imajo bolj zrnato strukturo in so v stiku s številnimi limfociti v germinativnem središču sekundarnih foliklov. Na površini imajo izražene FcγRII (CD32), FcεRII (CD23) ter receptorje za komplement CR2 (CD21) in CRI (CD35). Ti receptorji jim omogočajo uspešno lovljenje imunskih kompleksov ter njihovo podaljšano zadrževanje na receptorskem mestu (mesece ali celo leta). Na ta način se imunski kompleksi antigen-protitelo predstavljajo na površini FDC. Poudariti velja, da FDC na tak način skladiščijo tudi patološko pomembne organizme in njihove razgrajene delce (retroviruse, streptokokne polisaharide skupine B, bakterijske toksine), ki služijo kot vir specifičnega antigenskega in poliklonalnega TLR-odvisnega dražljaja za vzdrževanje humoralne imunosti.

Po vezavi imunskih kompleksov v 1 do 3 dneh zrnata struktura z imunskimi kompleksi obloženega celičnega podaljška zgradba razpade. Nastanejo delci, prekriti z imunskimi kompleksi – ikosomi. V germinativnih središčih ikosome specifično (s membranskimi Ig) vežejo limfociti B. Če limfocitu B uspe vezati antigen, ki ga ponuja FDC (antigeni so vezani na Ig, ki so predhodno nastali v fazi ekstrafolikularnega odziva), lahko limfocit B internalizira antigen v svojo notrajnost in ga nato predstavi v molekulah MHC 2 folikularnim limfocitom Th.

Številni limfociti B germinativnih središč, če nimajo primerne medsebojne reakcije z antigenom, po procesu mitoze aktivirajo apoptozo, ki ji sledi propad celice. Kadar celica B primerno reagira z antigenom, se na njeni površini izrazi nov Ig in postane odvisna od interakcij s omrežjem FDC. Interakcija ji omogoča prekinitvev obstoječega endonukleaznega programa, ki v nasprotnem primeru vodi v apoptozo.

Slika 9: Shema folikularnega predstavljanja antigenov



Klonska ekspanzija limfocitov B in tvorjenje protiteles

Del limfocitov se takoj diferencira v plazmablaste, ki izločajo protitelesa IgM. Običajno se sinteza od IgM preklopi na sintezo IgG, IgA ali IgE, kar je odvisno od kombinacije citokinov, ki oblivajo celico. Proces imenujemo izotipski preklop, ki se kaže tako, da v začetku okužbe prevladuje sinteza specifičnih protiteles IgM, pozneje pa specifičnih protiteles IgG (v serumu) ali IgA (na sluznicah). S trajanjem okužbe opazujemo tudi povečevanje povprečne afinitete specifičnih protiteles za antigen (avidnost). Vzrok za to je somatična hipermutacija imunoglobulinskih vezišč, ki se dogaja v foliklih bezgavk. Tam aktivirani limfociti B intenzivno mutirajo gene svojih antigenskih vezišč, zato nastajajo nove veziščne različice. Mutirane limfocite B (prepoznamo jih kot limfocite B, ki imajo antigen CD5) nadzorujejo folikularne dendritične celice, ki imajo adherirane antigene na svojih površinah in z njimi preverjajo afiniteto novonastalih antigenskih vezišč limfocitov B. Za tipični sekundarni (anamnestični) imunski odziv, ki sledi ponovnemu stiku z antigenom po daljšem času, je zaradi opisanih mehanizmov značilen hiter (v nekaj dneh) in močan protitelesni odziv. V serumu prevladuje tvorba protiteles IgG, medtem ko je avidnost protiteles za antigen mnogo večja kot pri prvem (primarnem) protitelesnem odzivu.

Kako narava antigena ali priprava cepiva določa imunski odziv

Za pripravo uspešnega cepiva je treba izbrati antigenske molekule, proti katerim med okužbo nastajajo najbolj učinkovita nevtralizacijska protitelesa. Poleg antigenske molekule je nujen del cepilnega pripravka tudi snov – adjuvans, ki na mestu cepljenja sproži vnetje. Gre za signal za nevarnost, ki sproži aktivacijo makrofagov ali dendritičnih celic ali obojih. Zgodovinsko je najbolj znan Freundov adjuvans, ki je vseboval kar prekuhan pripravek mikobakterij. Bil je zelo učinkovit za imunizacijo poskusnih živali, vendar je povzročal močne lokalne vnetne reakcije (s celicami T posredovana alergijska reakcija oz. – po stari nomenklaturi - preobčutljivost tipa 4) in predvsem aktivacijo imunskega odziva tipa Th1, to je nastanek celičnega imunskega odziva. Ker so humana cepiva namenjena predvsem vzpostavitvi protitelesnega odziva, so se kot adjuvansi močno uveljavili kovinski oksidi, zlasti aluminijev oksid (alum). Alum aktivira makrofage tako, da organizirajo predvsem imunski odziv tipa Th2, kar sproži nastanek protiteles. Poleg tega delci alumina omogočijo tudi adherenco in zadrževanje antigenov na mestu cepljenja, zato lahko lokalni makrofagi fagocitirajo dovolj antigena tudi ob njegovi manjši količini. Adjuvans z vplivanjem na aktivacijo makrofagov določa tudi količino (titer) protitelesnega odziva, njegovo dinamiko (hitrost pojavljanja in trajanje zaščitnega titra) in razred nastalih protiteles (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA).

Imunski odziv pri živih in mrtvih cepivih

Živa cepiva, pretežno virusna, vsebujejo mikrobo, ki se lahko razmnožujejo, vendar imajo inaktivirane ali odstranjene patogene gene. Ker gre za žive mikrobo, vsebujejo poleg antigenskih molekul tudi take molekule, ki se vežejo na makrofagne receptorje PRR (na primer virusna RNK). Zlasti cepljenje z živimi virusi izredno učinkovito aktivira imunski odziv. Injiciranju namreč sledi razsoj virusa po krvi, ki je podoben drugi fazi naravne virusne okužbe, ko virus po razmnoževanju na mestu okužbe (v sluznici) vdre v kri. Z raznosom cepljenega živega virusa po telesu pride ta v stik z makrofagi in dendritičnimi celicami, ki prepoznajo virusne delce z receptorji PRR. Ker se to zgodi hkrati v številnih predelih organizma, je imunski odziv na živo virusno cepivo zelo močan, zato so tudi koncentracije zaščitnih protiteles IgG navadno dovolj velike, da transudirajo iz krvi tudi v sluz (prebavil, dihal) in preprečujejo naselitev patogena (sterilizacijska imunost). Zaradi razsoja živega virusnega cepiva po organizmu tudi mesto vbizganja cepiva ni zelo pomembno – intramuskularno cepljenje je enako učinkovito kot podkožno.

Mrtva cepiva v nasprotju z živimi ostanejo na mestu vbizganja, a razmeroma kratek čas. Zato je mesto vnosa cepiva važno za njegove učinke. Ker je v koži zelo veliko dendritičnih celic, je pri intradermalnem cepljenju za aktivacijo imunskega odziva potrebno manj antigena (tudi do 10-krat manj) kot pri podkožnem. Slabost intradermalnega cepljenja je, da kožne dendritične celice vzbudijo predvsem celični (Th1) imunski odziv, manj pa nastanek protiteles (Th2 odziv). Dendritičnih celic je razmeroma veliko tudi v mišicah, pri čemer

njihovo usmerjanje imunskega odziva ni vnaprej določeno v smeri citotoksične (Th1) imunosti. Ker je z ustreznim adjuvansom (alumom) imunski odziv pri intramuskularnem cepljenju mogoče zanesljivo usmeriti v nastajanje protiteles, uporabljamo pri večini mrtvih cepiv cepljenje v mišico. V maščevju je dendritičnih celic malo, zato pri slabo imunogenih cepivih ni priporočljiva podkožno dajanje, oziroma je pri manj odzivnih ljudeh priporočljivo s podkožnega vnosa preiti na mišično (kar velja na primer za cepljenje proti hepatitisu B pri dializnih bolnikih ali neodzivnih na cepljenje).

Mrtva cepiva izzovejo nastanek dovolj velikih koncentracij protiteles v krvi in medceličnih prostorih, ki preprečijo širitev mikrobov po organizmu in da klinična bolezen praviloma ne nastane. Pač pa mrtvim cepivom v nasprotju z živimi navadno ne uspe izzvati tako velike koncentracije protiteles, da bi nastale tudi zaščitne koncentracije IgG v sluzi in preprečile kolonizacijo sluznice s patogeni. V tem primeru je cepljenec lahko prenašalec okužbe (vektor), čeprav sam ne zbolí. Seveda je kljub temu mnogo šibkejši prenašalec, kot bi bil v primeru sistemske okužbe in bolezní.

Današnja cepiva omogočajo zaščito zaradi nastanka dovolj velike koncentracije zaščitnih protiteles IgG v krvi. Protitelesa v krvi je namreč mogoče razmeroma enostavno izmeriti, zato so te meritve poglavni parameter pri razvoju cepiv in dokazovanju učinkovitosti cepiv. Učinke celične imunosti je zaradi heterogenosti molekul MHC v populaciji zelo težko standardizirano meriti, zato proizvajalci cepiv praviloma ne navajajo testov celične imunosti v dokumentaciji za pridobitev registracije. Celic, ki omogočajo celično (citotoksično) imunost, tudi ni mogoče prenašati s človeka na drugega človeka (transplantacijska reakcija!). Mogoče pa je prenašati zaščitna protitelesa, ki po cepljenju nastanejo v enem organizmu, tako da jih enostavno pridobimo z odvzemom krvi in uporabimo za zaščito drugega organizma (pasivno cepljenje). Pri skoraj vseh današnjih cepivih je na tak način mogoče zaščititi pred boleznijo organizem, ki prej še ni bil cepljen. To je hkrati tudi dokaz, da cepivo deluje zaradi spodbuditve nastanka zaščitnih protiteles v krvi. Med današnjimi cepivi je edina izjema cepivo proti tuberkulozi (TBC), ker prenos protiteles v drug, necepljen organizem, ne zaščiti pred boleznijo v podobni meri kot aktivna imunizacija. To je dokaz, da pri zaščiti proti tuberkulozi nimajo glavne vloge protitelesa, pač pa citotoksični imunski odziv (limfociti T). Res pa je, da je tudi pri večini drugih cepiv zaščita pred okužbo večja in zlasti dolgotrajnejša ob aktivni imunizaciji (ko se razvije tudi odziv limfocitov T) kot pa ob zgolj pasivnem vnosu protiteles. To tudi pojasnjuje nekatere primere dolgotrajne zaščite po cepljenju, ki traja kljub izginotju protiteles, na primer proti oslovskemu kašlju, ki jo verjetno omogočajo limfociti T. Tudi cepljenje pol leta starih dojenčkov proti ošpicam pogosto ne vzbudi nastanka protiteles – razlog je lahko nezrelost imunskega sistema ali inaktivacija cepilnih antigenov z materinimi protiteles, ki jih pred rojstvom dobi prek placente. Vendar kljub temu cepljeni dojenčki ne obolijo za hujšimi oblikami ošpic – verjetno zaradi nastanka spominskih limfocitov T.

Med zanimivimi mesti za vnos mrtvih cepiv, ki bi močno olajšala logistiko cepljenja, je zlasti možnost dajanja mrtvih cepiv prek sluznic. Na žalost imajo sluznice veliko mehanizmov, ki preprečujejo imunogenost – od intenzivnega razgrajevanja in čiščenja antigenov, do

usmerjanja imunskega odziva v tolerančni odziv. Zato je sluzničnim cepivom potrebno dodajati veliko adjuvansov, kar pa lahko pomeni tudi več stranskih učinkov cepljenja (kot je na primer paraliza facialisa po sluzničnem cepljenju proti gripi).

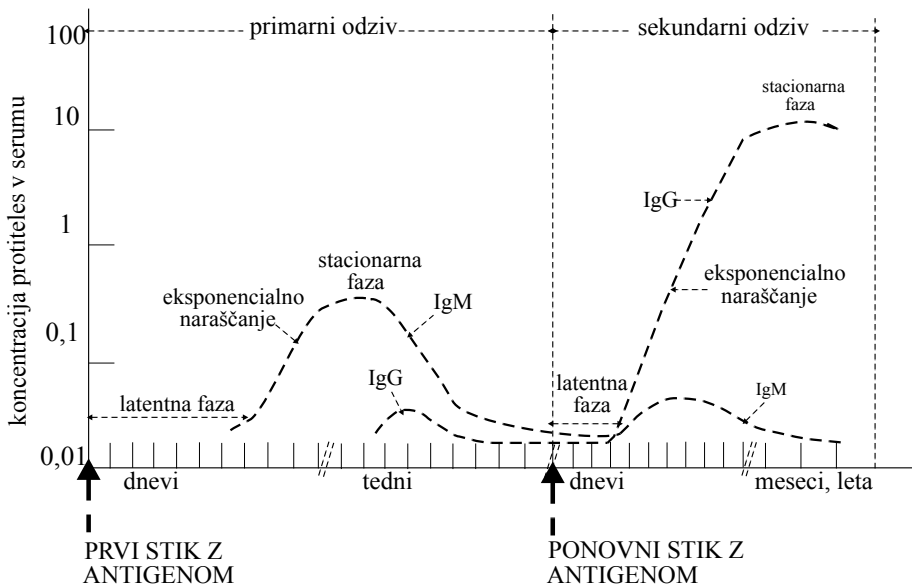
Za lažjo logistiko cepljenja in manj stranskih učinkov (zlasti alergijskih reakcij, ki se pogosteje pojavljajo po večkratnih uporabah enake snovi v cepilnem pripravku (na primer enakega adjuvansa), je zanimiva možnost tudi hkratna aplikacija več cepiv. Zlasti pri mrtvih cepivih se pojavlja interferenca med cepivi in problem, ker mrtva cepiva z mesta cepljenja 'odnesejo' makrofagi in dendritične celice v lokalne bezgavke. Posledica je, da se odziv ne prenese v istovrstne bezgavke druge polovice telesa, zato hkratno dajanje več mrtvih cepiv na različna mesta (na primer v levo in desno ramo) zanesljivo ne interferira. Vsako mrtvo cepiva navadno potrebuje svojo formulacijo adjuvansov, katerih namen je lokalno zadrževanje antigenov cepiva (adsorpcija) in aktivacija makrofagov in dendritičnih celic (prek receptorjev PRR) ter njihova ustrezno usmeritev v zaželeno vrsto imunskega odziva.

Nastanek protitelesnega odziva po cepljenju

Dendritične celice v tkivu po aktivaciji svojih receptorjev PRR z adjuvansom fagocitirajo delce cepiva, ki jih znotrajcelično razgrajujejo, nato pa kot peptidne antigene vgrajujejo v molekule MHC 2. Hkrati dendritične celice prenehajo tvoriti kemokinske in adhezijske receptorje za tkivo, v katerem se nahajajo; ter se preusmerijo v izgradnjo ustreznih receptorjev za limfatična tkiva. Zato se premaknejo iz tkiva v limfne žile in nato v lokalne bezgavke (na primer pod pazdušo pri cepljenju v deltoidno mišico in ingvinalne bezgavke po cepljenju v kvadriiceps).

Potek odzivanja na antigen v bezgavki je nato odvisen od narave antigena. Proteinski antigeni aktivirajo limfocite Th (v kompleksu z molekulami MHC 2 dendritičnih celic) in limfocite B. Posledica je nastanek zelo organiziranega imunskega odziva, ki se oblikuje v posebnih strukturah bezgavke – v germinalnih centrih. Pri tem nastanejo dolgoživeči spominski limfociti T in B, posledica je dolgotrajen protitelesni odziv, ki sčasoma tudi dozoreva v smislu povečevanja povprečne afinitete protiteles (to je avidnosti) za antigen. Polisaharidni antigeni lahko sicer aktivirajo limfocite B (zaradi ponavljajočih se epitopov na antigeni molekuli), ne morejo pa aktivirati limfocitov T, ki se odzivajo samo na peptidne antigene, predstavljenje v MHC 2. Zato polisaharidni antigeni izzovejo šibkejši protitelesni odziv, ki je razmeroma kratkotrajen. To slabost je mogoče popraviti s polisaharidnim antigenom, na katerega se veže še peptidni antigen (glikokonjugirana cepiva). V tem primeru nastane tudi aktivacija imfocitov T in spominski imunski odziv.

Slika 10: Primarni in sekundarni protitelesni odziv



Protitelesni odziv na proteinske antigene

Naivni limfociti B imajo antigeni receptor IgM. Ko se med kroženjem po telesu na njihov IgM veže ustrezen antigen, izpostavijo naivni limfociti B kemokinski receptor CCR7, ki jih privede v območje limfocitov T sekundarnih limfatičnih organov. Tam se limfociti B srečajo z nedavno aktiviranimi (v manj kot 24 urah) dendritičnimi celicami in celicami T pomagalkami. Ob nadaljnji navzočnosti antigena se ob pomoči limfocitov T hitro zgodi diferenciacija limfocitov B v plazmatke, ki tvorijo nizkoafinitetna protitelesa. Ta proces imenujemo zunajfolikularni protitelesni odziv, katerega poglavitna protitelesa so IgM, spremlja jih tudi nekaj protiteles IgG I. Protitelesa se pojavijo že v nekaj dneh od imunizacije (1-3), vendar zaradi apoptoze plazmatk, ki tudi živijo le nekaj dni, se raven protiteles hitro zniža. Zato protitelesa zunajfolikularnega odziva verjetno nimajo velikega pomena pri učinkovanju cepiva na potek okužbe.

Vendar dovolj velika aktivacija limfocitov Th pri zunajfolikularnem odzivu proizvede dovolj citokinov, da nekateri z antigenom aktivirani limfociti B razvijejo kemokinski receptor CXCD5 in migrirajo v folikle, kamor jih s kemokini privabijo folikularne dendritične celice (FDC). FDC so zmožne dolgotrajno zadržati antigenske molekule in so bistvene za nastanek spominskega protitelesnega odziva, za preklapljanje protiteles v razrede IgG, IgA in IgE ter za afinitetno dozorevanje protiteles. Limfociti B, ki se aktivirajo na FDC, postanejo germinalne celice in preidejo v masivno klonsko razmnoževanje. Hkrati z razmnoževanjem poteka tudi preklap

med imunoglobulinskimi razredi in afinitetno zorenje limfocitov B. To omogoči razmnoževanje tistih klonov limfocitov B, ki imajo večjo afiniteto za antigen (pozitivna selekcija), medtem ko kloni z manjšo afiniteto za antigen propadejo.

Afinitetno zorenje v foliklih je še pospešeno zaradi pojava somatske hipermutacije. Med klonskim razmnoževanjem namreč limfociti B intenzivno mutirajo gene za variabilno regijo antigeneskega vezišča. Zato nastanejo limfociti B, ki se razlikujejo po obliki vezišča za antigen. Večina nastalih mutiranih limfocitov B ima po mutaciji manjšo afiniteto za antigen, zato v kompeticiji za vezavo na antigen (ki je vezan na membrano FDC) niso uspešni in propadejo. Nekaterim limfocitom B pa mutacija omogoči povečanje afinitete za antigen, zato se uspešneje vežejo na membrano FDC in se še naprej razmnožujejo. Na ta način nastajajo kloni limfocitov B, ki imajo v povprečju vedno večjo afiniteto svojih receptorjev (Ig) za antigen.

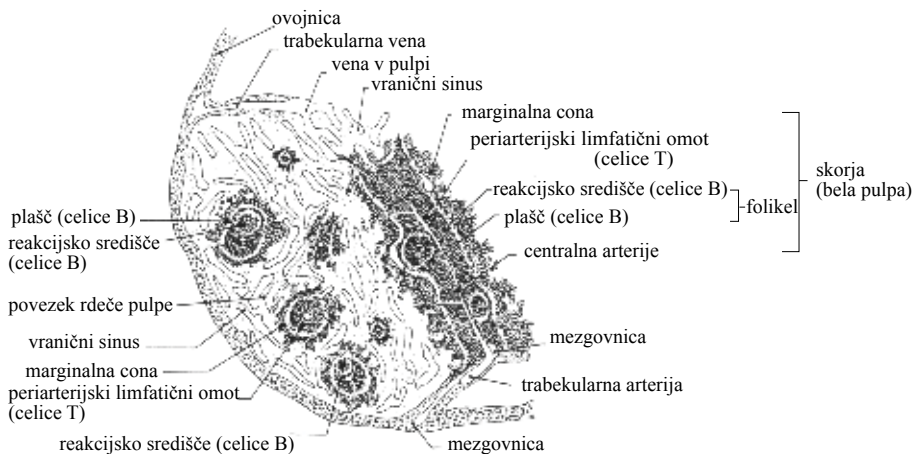
Če limfocitu B uspe vezati se na antigen, ki ga ponuja FDC (antigeni so vezani na Ig, ki so predhodno nastali v fazi ekstrafolikularnega odziva in so se kot imunski kompleksi vezali na receptorje Fc folikularnih dendritičnih celic), lahko antigen limfocit B internalizira v svojo notrajnost in ga nato predstavi v molekulah MHC 2 folikularnim limfocitom Th. Folikularni limfociti Th, ki so tudi migrirali v folikel po zunajfolikularni aktivaciji, omogočajo limfocitom B razmnoževanje, preživetje in imunoglobulinsko preklapljanje z molekulami CD40L, ICOS, IL-10 in IL-21. Razvoj folikularnega odziva traja nekaj tednov, prvi IgG se po uspešno prestani hipermutaciji, selekciji in dozorevanju pojavijo 10 do 14 dni po stiku z antigenom. Folikularni odziv se konča v 3 do 6 tednih, nato folikel propade; v tem času po prvi imunizaciji nastane tudi največja koncentracija specifičnih protiteles IgG.

Protitelesni odziv na polisaharidne antigene

Bakterijski polisaharidni antigeni (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. typhi*) po cepljenju difundirajo v kri in se vežejo na makrofagne receptorje čistilce (scavenger) v marginalni coni vranice ali bezgavk. Aktivacija makrofagov omogoči tudi aktivacijo specifičnih limfocitov B v marginalni coni, ki se v tednu dni diferencirajo v plazmatke in tvorijo nizkoafinitetna protitelesa IgM in IgG. Protitelesa IgG čez čas povečajo afiniteto, vendar mnogo manj kot protitelesa proti proteinskim antigenom, kjer protitelesni odziv dozoreva v germinalnih centrih foliklov. Pridobivanje afinitete po cepljenju s polisaharidnimi antigeni verjetno nastane zaradi recirkulacije spominskih limfocitov B (IgM+, IgD+, CD27+) v kri in v marginalno cono vranice, kjer poteka določena stopnja hipermutacije in selekcije spominskih limfocitov B. Verjetno je to tudi vzrok, da so polisaharidna cepiva slabo imunogena pri otrocih, ki imajo še nerazvito vranično marginalno cono (in tudi pri splenektomiziranih ljudeh). Po svojem nastanku se plazmatke preselijo iz marginalne cone v rdečo pulpo vranice in v nekaj tednih odmrejo. Temu ustrezno po nekaj mesecih ugasne protitelesni odziv. Ker odziv ne poteka v germinalnih centrih, ne nastane spominski odziv, zato ponovno cepljenje z enakim

polisaharidnim antigenom povzroči ponoven primarni odziv – z enako kinetiko pojavljanja protiteles. V nekaterih primerih (na primer pri N. meningitidis) pa ponovno cepljenje z enakim polisaharidom povzroči celo manjši odziv kot prvič, mehanizem tega fenomena pa ni jasen.

Slika 11: Shema vranice



Dejavniki imunogenosti primarnega protitelesnega odziva

Najpomembnejši dejavnik je narava antigena, pri čemer vseh mehanizmov razlik ne poznamo. Tetanusni antigen je na primer mnogo bolj imunogen kot davični, kar postane praktično pomembno zlasti pri ljudeh s slabšo imunostjo, na primer pri nedonošcih. Oba antigena sta proteina, zato razlike mogoče nastanejo zaradi različne odzivnosti folikularnih dendritičnih celic ali limfocitov T ali obeh. Razlike med proteinskimi in polisaharidnimi antigeni pa so razumljivejše. Polisaharidi lahko zaradi multivalentnih epitopov neposredno aktivirajo limfocite B, kar omogoča odzivnost brez sodelovanja limfocitov T, na primer tudi pri imunskih primanjkljajih. Zaradi zunajfolikularne aktivacije pa nastane šibak afinitetni in kratkotrajni protitelesni odziv, brez oblikovanja spominskega odziva. Proteinski antigeni povzročijo folikularno dozorevanje protitelesnega odziva, zato nastanejo večje koncentracije visokoafinitetnih protiteles, spominske celice pa omogočajo močan spominski odziv ob ponovni imunizaciji ali okužbi. Priprava polisaharidnih antigenov, vezanih na proteinske antigene (konjugirana polisaharidna cepiva) omogoča folikularni nastanek celic T pomagalk proti antigenu in s tem tudi nastanek spominskega imunskega odziva.

Izbira optimalnega odmerka antigena je pomembna zlasti pri mrtvih cepivih. Večji odmerek praviloma izzove večji odziv, kar je zlasti pomembno pri cepljenju imunokompromitiranih

ljudi, na primer dializnih bolnikov pri cepljenju proti hepatitisu B. Po drugi strani manjši odmerek proteinskega cepiva poveča tekmovalnost in selekcijo med kloni pri folikularnem dozorevanju protiteles, posledica je nastanek bolj afinitetnih in odzivnih klonov (to je bolj imunogenih) pri manjših odmerkih cepiva. Tudi posamezni adjuvansi različno vplivajo na dozorevanje protiteles, zaenkrat pa o tem še ni dovolj sistematiziranega znanja, da bi to omogočilo jasna napotila pri načrtovanju cepiv. Med adjuvansi še vedno ohranjajo trdno pozicijo aluminijeve soli, ker spodbujajo nastanek protitelesnega odziva; po eni strani zaradi absorpcije antigena in njegove koncentracije na mestu cepljenja, po drugi strani pa aluminij vpliva na makrofage v smislu spodbujanja Th2-immunskega odziva.

Mrtva cepiva je treba praviloma dajati večkrat, da bi dosegla zaščitne ravni protiteles. Folikularno dozorevanje protiteles traja 3 do 6 tednov, zato mora biti med ponovitvami primarnega cepljenja vsaj 4 tedne premora, da propadejo folikli, nastali po prejšnjem odmerku cepiva. Le tako je mogoče doseči popolne naslednje folikularne cikle protitelesnega odziva in s tem maksimalno razmnoževanje limfocitov B in maksimalne koncentracije zaščitnih protiteles. Nato afinitetno dozorevanje protitelesnega odziva traja nekaj mesecev, zato je potrebno izvajati revakvacijo (booster) vsaj po preteku 4 mesecev od primarnega cepljenja, če želimo s cepivom spodbuditi nastanek dolgotrajnega, učinkovitega afinitetnega in zaščitnega protitelesnega odziva. V vsakem primeru pa imajo mrtva cepiva omejen čas učinkovanja.

Spominski protitelesni odziv

Spominski protitelesni odziv se oblikuje v germinalnih centrih pod vplivom limfocitov Th. Po treh tednih odziv germinalnega centra ugasne, spominski limfociti B pa migrirajo v kri in se nato zadržujejo v zunajfolikularnih območjih vranice in bezgavk. V nekaj mesecih se tudi koncentracija protiteles v krvi običajno zmanjša pod zaščitno. Spominski limfociti B imajo zaradi afinitetnega dozorevanja in selekcije visokoafinitetna protitelesa, zato se ob ponovni navzočnosti antigena aktivirajo hitreje kot naivni limfociti B, za aktivacijo pa ne potrebujejo limfocitov T. V 4 do 7 dneh po stiku z antigenom se spominski limfociti B že diferencirajo v plazmatke in ustvarijo visoko zaščitno raven visokoafinitetnih protiteles. Velikost ravni protiteles pri spominskem odzivu je navadno sorazmerna ravni primarnega odziva. To pomeni, da soljudje, ki so se na cepivo nadpovprečno odzvali pri primarnem cepljenju, ustvarili nadpovprečno število spominskih celic, zato ob ponovnem stiku z antigenom sledi nadpovprečen sekundarni odziv. Po drugi strani ponovno cepljenje (booster) po preteku manj kot 4 mesecev od primarnega cepljenja lahko zmoti proces afinitetnega dozorevanja, posledica pa je manj specifičen, manj afiniteten in manj učinkovit odziv v primeru okužbe.

Spominske celice B se po cepljenju ohranijo desetletja in ustvarijo hiter protitelesni odziv tudi, kadar v krvi ne moremo več izmeriti specifičnih protiteles. Zato so redne revakvacije v okoliščinah, ko človek ni izrazito ogrožen, največkrat nepotrebne (na primer proti tetanusu). Po okužbi so spominske celice B zmožne v 4 do 7 dneh ustvariti veliko količino zaščitnih

protiteles, čeprav jih v serumu ob okužbi ni več. Od narave okužbe ali bolezni pa je odvisno, ali je spominski odziv dovolj hiter za njuno preprečitev. Spominski odziv pri cepljenem človeku brez davičnih serumskih protiteles, na primer, ni dovolj hiter, da bi lahko preprečil simptome davice, ki se razvijejo v 1 do 4 dneh po okužbi. Zato je za preventivo davice treba imeti zaščitno raven protiteles. Če protiteles pri cepljenam človeku ni, jih je mogoče z enim samim odmerkom cepiva izzvati v enem tednu. Podobno velja tudi za cepljenje otrok proti hemofilusu influence – obstoj spominskih limfocitov B brez zaščitnega titra protiteles ne zaščiti pred boleznijo. Tudi spominski limfociti brez zaščitne ravni protiteles ne zaščitijo proti akutni okužbi s hepatitisom B. Kljub temu pri polno cepljenih ljudeh ne nastane kronična jetrna bolezen ne glede na raven protiteles. Tudi tu so verjetno odločilni spominski limfociti B, mogoče tudi T. Po drugi strani pa ustrezno cepljeni ljudje ne zbolijo za tetanusom ne glede na raven protiteles, ki jo imajo v krvi.

Pri glikokonjugiranih cepivih se zaradi slabše zmožnosti sprožanja spominskega odziva posebej kaže pomen ustreznega časa cepljenja in revakcinacije. Prezgodnje cepljenje (na primer otrok pred enim letom) lahko zaradi nezrelosti imunskega sistema znatno zmanjša proces folikularnega zorenja in tvorjenja spominskih limfocitov. Po drugi strani je bolje revakcinirati že v enem letu po osnovnem cepljenju kot pozneje, ker imunski spomin pri teh cepivih ni tako trdno vzpostavljen, zato lahko pozna revakcinacija (na primer po 3 letih) ne deluje več kot pozitivno ampak kot ponovno primarno cepljenje.

Cepljenje z živimi cepivi (proti rdečkam, ošpicam, noricam, mumpsu) ustvari zelo dolgotrajno spominsko imunost, vseeno pa koncentracija protiteles z leti upade. Kaj to pomeni za morebitno zaščito pred ponovno okužbo, je treba pri vsaki posamični okužbi ali bolezni opredeliti s pomočjo eksperimentalnih podatkov.

Cepljenje in oblikovanje celičnega imunskega odziva

Današnja cepiva, z izjemo cepiva proti TBC, so razvita in registrirana kot učinkovine, ki povzročijo nastanek zaščitne koncentracije protiteles. Nastanek specifičnih protiteles je mogoče enostavno meriti v vzorcih krvi, zato velje te meritve kot temeljna dokazila o učinkovitosti cepilnih pripravkov. Drugi temeljni dokaz je epidemiološki – v prospektivni študiji mora cepljena skupina ljudi v primerjavi s primerljivo izpostavljeno necepljeno skupino pokazati pomembno manjšo zbolewnost za boleznijo, proti kateri cepimo.

Odziv na cepilni pripravek iz proteinskih antigenov v vsakem primeru pomeni tudi aktivacijo makrofagov, dendritičnih celic in celic T pomagalk (CD4) v ekstrasfolikularni fazi imunskega odziva. Celice T pomagalk se ob aktivaciji na dendritičnih celicah razmnožijo v spominske celice Th, ki jih prepoznavamo s protitelesi CD45RO. Migracija spominskih Th v folikel (folikularne Th) omogoči tudi razmnoževanje folikularnih spominskih limfocitov B (prepoznamo jih s CD27) in s tem nastanek spominskega protitelesnega imunskega odziva.

Vendar dendritične celice, ki so v zunajfolikularna področja bezgavk prinesle cepilne antigene iz perifernih tkiv, ne predstavljajo peptidnih antigenov le celicam Th (prek molekul MHC II), pač pa prek molekul MHC I predstavljajo peptidne antigene tudi naivnim citotoksičnim limfocitom (Tc). Citotoksični limfociti, ki prepoznajo peptidni antigen v kompleksu z MHC I na dendritičnih celicah, se aktivirajo (izrazijo CD25 – receptor za interlevkin 2) in se v primeru dovolj velike koncentracije interlevkina 2 v zunajfolikularnem prostoru bezgavke začnejo deliti in razmnoževati v spominske Tc (CD8+ CD45RO+). Razmnoženi spominski Tc se nato sprostijo iz bezgavke in krožijo po organizmu. Če na celicah, ki jih pregledujejo, naletijo na MHC I z antigenskim peptidom, ki ustreza njihovi specifičnosti, tako celico nato s svojim citotoksičnim mehanizmom ubijejo.

Čeprav vsa proteinska cepiva brez dvoma vzbudijo nastanek spominskih celic T pomagalk (CD4), številna pa tudi aktivacijo spominskih citotoksičnih limfocitov T (CD8), je merjenje nastanka spominskih limfocitov T tehnično mnogo bolj zahtevno kot je merjenje specifičnih protiteles v krvi. Za meritev je potrebno iz krvi izolirati limfocite, nato »in vitro« v inkubatorju stimulirati limfocite z ustreznimi antigeni (s specifičnimi peptidi ali z mikrobnimi pripravki), na koncu pa izmeriti produkcijo posameznih citokinov (za dokaz spominskih celic T pomagalk) ali citotoksično reakcijo na okužene celice (za dokaz spominskih celic CD8). Tovrstno dokazovanje spominskih celic T se danes uporablja predvsem v kliničnih primerih hujših kroničnih virusnih okužb (npr. okužbe z EBV, CMV ali HBV pri imunodeficitnih bolnikih), ker je ustavitev takih okužb neposredno odvisna od koncentracije spominskih limfocitov T v krvi. Razvijanje cepiv, ki bi optimizirala nastajenje spominskih limfocitov T v krvi, pa zaenkrat še ni dalo končne rezultata – ustrezno registrirano »celično« cepivo.

Med spominskimi limfociti T sicer ločimo »centralne spominske limfocite T« (Tcm - CD28+CD27+), ki krožijo med bezgavkami in vranico, kjer se ob stiku z antigenom lahko zelo hitro namnožijo. Citotoksična zmožnost Tcm pa je majhna. Po drugi strani pa imajo zelo veliko citotoksično zmožnost celice Tem (efektorske spominske celice T - CD28-CD27-, ki se pomikajo skozi različna tkiva in preiskujejo navzočnost tujih peptidov v molekulah MHC I. Kadar antigen hitro izgine iz telesa, ostanejo specifični Tcm v limfatičnih tkivih. Ob persistenci antigena pa se zelo razmnožijo Tem, od katerih je nato odvisna zmožnost obvladovanja okužbe. Zato je »in vitro« razmnoževanje specifičnih Tem ena od obetavnih strategij za pripravo celičnih cepiv proti kroničnim okužbam, ki se pojavljajo pri imunodeficitnih bolnikih (npr. kronične okužbe s CMV, EBV).

Učinki imunskega odziva na okužbe

Med bakterijsko okužbo se zbudijo vse vrste obrambnega odziva: fagocitni, protitelesni in citotoksični. Posamezne vrste patogenih bakterij se medsebojno razlikujejo po načinu povzročanja bolezni. Zato so tudi posamezne vrste imunskega odziva različno učinkovite proti različnim bakterijskim okužbam. Proti bakterijskim boleznim, ki jih povzročajo predvsem bakterijski toksini

(na primer davico, oslovski kašelj, tetanus), so zlasti učinkovita protitelesa, ki nevtralizirajo toksine. Proti bakterijam, ki parazitirajo zunaj gostiteljevih celic, so učinkovita protitelesa in fagocitne celice. Proti znotrajceličnim bakterijam pa so učinkovitejši citotoksični limfociti T in celice NK.

Bolezni pojavi pri nekaterih bakterijskih okužbah so pretežno posledica delovanja bakterijskih toksinov. Čeprav je pri tetanusu (povzročitelj: *Clostridium tetani*) komaj opazna neposredna lokalna okvara tkiva zaradi bakterijske okužbe rane, kljub temu sproščeni tetanusni toksin povzroči bolnikovo smrt. Pri botulizmu (povzročitelj: *Clostridium botulinum*) ustvarijo bakterije toksin zunaj človeškega telesa (na primer v pokvarjenih konzervah), zato bolezen ne nastane zaradi okužbe, ampak zaradi uživanja hrane, ki vsebuje toksin (intoksikacija). Bolezenski znaki škrlatinke nastanejo zaradi okužbe tonzil (angina) s sevi streptokokov, ki izdelujejo eritrogeni toksin. Tudi bolezenske težave pri davici (povzročitelj: *Corynebacterium diphtheriae*) in pri oslovskem kašlju (povzročiteljica: *Bordetella pertussis*) nastanejo bolj zaradi delovanja toksinov kot zaradi lokalnih učinkov bakterijske kolonizacije tkiv. Protitelesa se specifično vežejo na toksine, inaktivirajo njihovo toksično delovanje in tako preprečijo bolezenske pojave, ki so posledica delovanja toksinov. Ker protitelesa nastanejo razmeroma pozno po prvi okužbi, do takrat toksini zastrupljajo organizem. Nastanek ustreznih varstvenih protiteles lahko tudi izzovemo s preventivnim cepljenjem (aktivna imunizacija), s katerim preprečimo bolezen. Necepljene bolnike lahko zdravimo tudi s pripravki ustreznih protiteles (pasivna imunizacija). Prednost pasivne imunizacije je takojšnje učinkovanje, medtem ko po aktivni imunizaciji nastane zaščita šele v nekaj tednih.

Zunajcelične bakterije se razmnožujejo in parazitirajo zunaj celic: v krvi, limfi, medceličnini ter na epiteliju telesnih poti (dihalne, sečne, prebavne) in votlin (plevra, osrčnik, peritonej, sklepi). To so po Gramu pozitivni piogeni koki (stafilokoki, pnevmokoki), po Gramu negativni koki (meningokoki, gonokoki), mnogi po Gramu negativni bacili (zlasti enterobakterije) in nekateri po Gramu pozitivni bacili (klostridiji). Zaradi zunajceličnega življenja so mikrobi močno izpostavljeni nespecifični naravni odpornosti (fagocitoza) in specifičnim (protitelesa, citotoksični limfociti) imunskim mehanizmom. Pri tem je zlasti pomembna fagocitoza, ki jo opravljajo nevtrofilci, monociti in makrofagi. Specifična protibakterijska protitelesa in aktivirani proteini komplemента se vežejo na bakterije in jih opsonizirajo – fagocitne celice jih lažje prepoznavajo in fagocitirajo. Zunajcelične bakterije so razvile številne načine, s katerimi se izognejo imunskemu odzivu. Nekatere bakterije se obdajo s človeško sialično kislino, ki prekrije (zamaskira) bakterijske antigene in zavira aktivacijo komplemента. Bakterijske kapsule varujejo pred fagocitozo. Zunajcelične bakterije imajo tudi druge protifagocitne mehanizme; ta ko na primer streptokokni protein M preprečuje opsonizacijo bakterij s komplementnimi proteini. S spreminjanjem površinskih antigenov se bakterije izognejo protitelesnemu odzivu. Gonokoki lahko iz svojega genskega zapisa za protein pilin sestavijo milijon antigeno različnih kombinacij. S tem se med bakterijami iz generacije v generacijo selekcionirajo tiste, proti katerim še ni učinkovite imunosti.

Številne bakterije parazitirajo znotraj celic, pogosto celo znotraj fagocitnih celic. Znotrajcelične bakterije so nedostopne za protitelesa. Tudi fagocitoza ni zelo učinkovita. Mnoge znotrajcelične

bakterije celo pospešujejo fagocitozo in jo izrabljajo za vstop v celice. Nato z različnimi prilagoditvami preprečijo, da bi jih fagocitne celice uničile. Listerije na primer po fagocitozi ne ostanejo v fagosomih, ampak s pomočjo encima hemolizina prodrejo v citoplazmo. Tam so zavarovane pred mikrobicidnimi snovmi v lizosomih makrofagov. Mikobakterije in legionele po fagocitozi zavrejo zlivanje fagosomov in lizosomov v fagolizosome in nemoteno bivajo v fagosomih. Bakterije, ki povzročajo gobavost (*Mycobacterium leprae*), z glikolipidi zavrejo nastajanje kisikovih radikalov in zmanjšajo mikrobicidno aktivnost fagocitnih celic. Fagocitne celice praviloma slabo ovirajo znotrajcelične bakterije pri razširjanju in kolonizaciji tkiv. Pomembne so celice NK, ki se aktivirajo zgodaj med okužbo in izločajo velike količine interferona gama (IFN- γ). Ta interferon aktivira makrofage in okrepi njihovo fagocitno zmožnost, ki navadno zavre okužbo in omogoči razvoj specifične celične imunske reakcije, sicer najpomembnejša za obrambo. Specifično obrambo proti znotrajceličnim bakterijam omogočajo predvsem citotoksični limfociti T, ki uničujejo okužene celice lastnega telesa, s čimer zamejujejo širjenje okužbe.

Preobčutljivostne reakcije

Imunska reakcija v končni fazi vedno sproži vnetni proces, katerega cilj je odstranitev tujka (na primer bakterije) iz telesa. Vnetje poleg nekaterih koristi obenem tudi zmoti delovanje vnetega tkiva, okvara pa je navadno odvisna od obsežnosti in trajanja vnetja. Tkivne okvare med bakterijskimi okužbami niso samo posledica bakterijskih virulentnih učinkov, ampak tudi imunopatoloških dogajanj v vnetem tkivu. Pri razvrščanju imunskih pojavov s kliničnega vidika navadno opisujemo škodo, ki jo imunska vnetje povzroči v telesu. Vendar je treba v vsakič posamezno presoditi tudi korist, ki jo imunski odziv prinese organizmu. Vnetje med okužbo z respiratornimi virusi je zaradi kihanja in kašljanja sicer nadležno, vendar hkrati koristno, ker pomaga ozdraviti bolezen. Če človek kiha in kašlja zaradi imunske reakcije proti cvetnemu prahu, pa tak imunski odziv šteje za škodljivega (je preobčutljivostna reakcija), ker sodimo, da bi bilo bolje, če ga sploh ne bi bilo. O preobčutljivosti govorimo, kadar imunska reakcija ni smiselna in organizmu bolj škoduje, kot koristi. Pri izraziti preobčutljivosti navadno sploh ne gre za imunski odziv proti mikrobnim povzročiteljem bolezni, marveč proti neškodljivim tujkom (npr. cvetnemu prahu, zdravilom) ali celo molekulam lastnega telesa (avtoimunost). V takih primerih je škoda, ki jo vnetje povzroči tkivu, skoraj izključno posledica imunske reakcije. Zato je proučevanje izrazitih preobčutljivostnih odzivov privedlo do opredelitve, kakšno vrsto vnetja in kolikšno škodo povzroči tkivu določena imunska reakcija.

Na ta način je nastala tradicionalna razvrstitev preobčutljivostnih reakcij (po Coombsu), ki povezuje klinično sliko vnetja z imunskim mehanizmom nastanka vnetne reakcije. Razvrstitev preobčutljivostnih reakcij (1 do 4) je danes še vedno zelo uporabna kot didaktično sredstvo. Po drugi strani pa velja v klinični praksi osrednja pozornost alergijski preobčutljivosti, posredovani z IgE, ker je klinično najpomembnejša in omogoča tudi učinkovito diagnostično in terapevtsko ukrepanje. Zato novejša razvrstitve (npr. Razčlenitev preobčutljivosti kot jo

predlaga Evropska akademija za alergijo in klinično imunologijo) namesto o preobčutljivosti govorijo kar o alergijski preobčutljivosti, pri kateri osrednje mesto zavzema od IgE-odvisna alergija.

Tabela 1: Razširjena klasifikacija preobčutljivostnih reakcij po Coombsu in Gellu

Tip reakcije	Odziv	Patologija	Simptomi po cepljenju
Tip I	IgE	degranulacija mastocitov	urtikarija, anafilaksija
Tip II	IgG in FcR	FcR odvisna celična liza	lokalno vnetje, nekroza
Tip III	IgG-Ag	depoziti imunskih kompleksov	lokalno vnetje, vaskulitis
Tip IVa	Th1, citokini	aktivacija makrofagov	pozna preobčutljivost
Tip IVb	Th2	eozinofilno vnetje	makulopapularni eksantem
Tip IVc	Tc	Th, Tc	bulozni eksantem
Tip IVd	nevtrofilci	aktivacija nevtrofilcev	pustularni eksantem

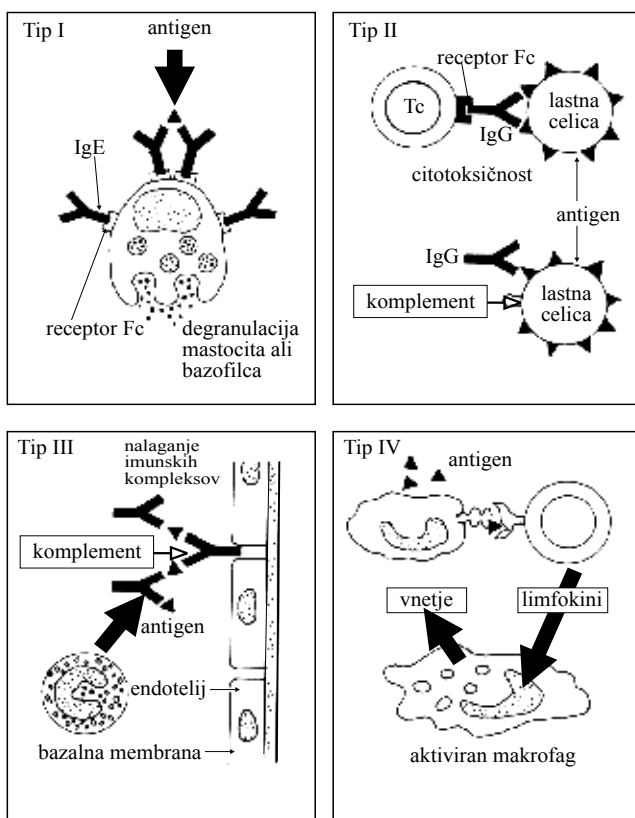
Reakcije tipa I (alergije, povzročene z IgE)

Bazofilci so poglavne efektorske celice pri razvoju vnetja tipa I. V citoplazmi imajo številna zrna (vakuole), ki vsebujejo biološko aktivne snovi. Ob nekaterih dražljajih se bazofilci degranulirajo in med eksocitozo izločajo vsebino zrn v okolico. Snovi, ki se med tem sprostijo iz zrn v okolico, imenujemo primarne mediatorje. Po stiku z alergenom traja njihov klinični učinek 5 do 30 minut, po 60 minutah pa pojema. Obenem sproži degranulacija v bazofilcih tudi sintezo in sproščanje mediatorjev. Ker zaradi časa, potrebnega za njihovo sintezo, začnejo učinkovati pozneje, jih imenujemo sekundarni mediatorji; njihov učinek postane opazen v 2 urah po stiku z alergenom in lahko traja 2 do 3 dni. Primarni mediatorji so v zrnih bazofilcev. Mednje štejemo histamin, ki povzroča krčenje gladkih mišic v dihalnih poteh, poveča prepustnost žilja ter sekrecijo nosnih, bronhialnih in želodčnih žlez. Eozinofilni kemotaktični faktor koncentrira eozinofilce, nevtrofilni kemotaktični faktor pa nevtrofilce na mestu degranulacije bazofilcev. Zrna vsebujejo še heparin, proteaze in nekatere manj definirane proteinske mediatorje. Sekundarni mediatorji se ob degranulaciji bazofilcev sintetizirajo zaradi aktivacije lipolitičnih encimov (fosfolipaza A2, fosfolipaza C, diacilglicerolna lipaza), ki cepijo membranske fosfolipide bazofilcev. Produkti cepljenja lipidov so biološko močno učinkovite snovi: levkotrieni močno povečajo prepustnost žilja, krčijo gladko mišičje v dihalnih poteh, spodbujajo bronhialno sekrecijo, delujejo kemotaktično na nevtrofilce,

eozinofilce in monocite. Podoben učinek na žilje in dihalne poti imata tudi prostaglandin D2 in PAF (platelet activating factor). Degranulacija (eksocitoza) bazofilcev je aktiven proces, pri katerem kontraktilni deli celičnega skeleta (aktin, miozin) prenašajo zrna do celične površine, kjer se potem zlijejo s celično membrano in izločijo vsebino v okolico. Pri tem je za aktivacijo miozina potrebna njegova fosforilacija, ki jo katalizira proteinkinaza C. Med aktivatorji proteinkinaze C je najbolj znan diacilglicerol, ki nastaja ob receptorski aktivaciji fosfolipaze C. Ob degranulaciji bazofilcev se prehodno tudi močno poveča znotrajcelična koncentracija c-AMP, ki aktivira proteinsko kinazo A, ta pa zavira degranulacijo. Prehoden dvig koncentracije c-AMP ob aktivaciji bazofilcev je negativna povratna zanka, ki zaustavi sproženo degranulacijo. Zato snovi, ki povečajo koncentracijo c-AMP v bazofilcih (adrenalin), preprečujejo njihovo degranulacijo in tudi po tej poti zavirajo razvoj preobčutljivostne reakcije tipa I.

Klinični učinki reakcije tipa I so odvisni od lokacije in obsežnosti degranulacije bazofilcev. Pri obsežni degranulaciji so ne glede na mesto antigenovega vnosa prizadeti številni organski sistemi – torej gre za sistemsko reakcijo. Manj obsežna degranulacija ima navadno lokalne učinke, ki so omejeni na mesto vdora antigena v telo. Sistemska anafilaksija se pojavi po vnosu alergenov (proteinov, zdravil – antibiotikov v cepilnem pripravku, polisaharidov) v telo, pri čemer je resnost bolezni odvisna zlasti od obsega senzibilizacije z alergenom, se pravi od količine specifičnih protiteles razreda IgE na mastocitih. Tudi količina vnesenega alergena vpliva na resnost bolezni, vendar je treba upoštevati, da včasih (pri močni senzibilizaciji) že izredno majhna količina alergena (celo tako majhna, kot jo uporabljamo za kožno testiranje na alergijo) zadošča za nastanek najhujših oblik anafilaksije. V nekaj minutah po stiku z alergenom izbruhnejo srbenje in kožni izpuščaji, kmalu zatem se zaradi krčenja bronhiolov začne silovit kašelj in dušenje, zaradi oteklih glasilk tudi hripavost. Sledijo bruhanje, trebušni krči in driska. Zaradi padca krvnega tlaka lahko bolnik pade v šok in celo umre. Atopija pomeni dedno nagnjenost k razvoju lokalne anafilaktične reakcije po vdoru alergenov v telo. Okoli 10 % populacije prizadevajo lokalne alergijske reakcije, ki nastanejo zaradi različnih vdihanih (pelodov, živalskih dlak, hišnega prahu itd.) ali zaužitih (rib, jagod, jajc itd.) alergenov. Glede na lokalizacijo atopične reakcije se po vdoru alergena razvijejo nekatere bolezni: urtikarija in angioedem (na koži), alergijski rinitis (na nosni sluznici), astma (v bronhiolih), enterokolitis (na črevesni sluznici) itd.

Slika 12: Mehanizmi preobčutljivostnih reakcij



Reakcije tipa 2 (citotoksičnost, povzročena z IgG in IgM)

Reakcije tipa 2 povzročajo protitelesa (avtoprotitelesa), ki se vežejo na normalne ali spremenjene molekule (adsorbirana zdravila, cepiva, virusni delci) na površinah lastnih celic. Specifična vezava protiteles na lastne celice povzroči njihovo uničenje. Glede na obseg uničenja, pomembnost in lokalizacijo uničenih celic se razvijejo posamezni bolezenski znaki. Če so uničeni eritrociti, se razvije anemija; okvare ledvičnih glomerulov vodijo v ledvično odpoved; uničenje kožnih keratinocitov povzroči nastanek pemfigusa. Mehanizmi uničevanja celic so si po vezavi protiteles nanje večinoma podobni: vezava protiteles (IgG in IgM) na celice aktivira komplementni sistem. Aktivirani proteini komplementa naredijo na celični membrani proteinski kompleks, ki okvari membrano in povzroči celični propad. Obenem napadene celice postanejo občutljive za fagocitozo (so opsonizirane), kar dodatno prispeva

k njihovem uničenju. Poleg tega so številne vrste obrambnih celic (monociti, nevtrofilci, eozinofilci, celice NK) zmožne ne glede na aktivacijo komplemента ubijati celice, na katere so specifično vezana protitelesa – gre za reakcijo ADCC - celično posredovano citotoksičnost, ki je odvisna od protiteles (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity – ADCC). Osnovno dogajanje, ki povzroči nastanek preobčutljivostne reakcije tipa 2, je nastajanje protiteles, ki se specifično vežejo na organizmu lastne celice ali necelične strukture (npr. bazalne membrane v koži, glomerulih itd.). V nekaterih primerih taka protitelesa nastajajo v sklopu avtoimunskih bolezni. Pogosteje pa protitelesa, ki povzročijo preobčutljivost tipa 2, niso 'prava' samoprotitelesa, tak primer je transfuzijska reakcija, ki nastane po prejemu neskladne krvi. Še pogosteje pa gre za vnos tujih snovi (zdravil, cepiv, mikrobnih delcev), ki se vežejo na površino celic, hkrati pa izzovejo nastanek protiteles. Zato se nastala protitelesa vežejo na antigene, ki so vezani na površino lastnih celic (na primer na mestu cepljenja), kar povzroči uničenje tkivnih celic in posledično tkivno in vnetno poškodbo.

Reakcije tipa 3 (ki jih povzročajo imunski kompleksi)

V tip 3 uvrščamo preobčutljivostne reakcije, ki nastanejo zaradi kopičenja imunskih kompleksov (kompleksov antigen-protitelo). Ti so različno veliki in v njih so antigeni in protitelesa v različnih molekularnih razmerjih. Najprej nastajajo kompleksi v prebitku antigena, po nekaj dneh pa v prebitku protiteles. Ob relativnem prebitku protiteles (pogosto po revakcinacijah) nastanejo veliki kompleksi, ki precipitirajo in se lokalizirajo tam, kjer vstopa antigen (na mestu cepljenja). Taki kompleksi lahko povzročijo akutno vnetje, ki ga imenujemo Arthusov pojav. Ob prebitku antigena (na primer ob primarnem cepljenju, če pride cepivo pre/hitro v kri) pa lahko nastanejo topni kompleksi, ki krožijo po krvi. Nekateri krožeči kompleksi se odlagajo v različnih tkivih, npr. v sklepih in ledvicah, kjer povzročajo vnetje. Taka bolezenska znamenja se pojavijo pri sindromu serumske bolezni.

Klinične posledice vnetja zaradi imunskih kompleksov so odvisne od mesta njihovega kopičenja. Če nastajajo v krvi, povzročijo vnetne okvare krvnih žil (vaskulitis) in tkiv, ki filtrirajo kri, pri čemer so zlasti ogroženi ledvični glomeruli. Pri cepljenju je najpogostejši Arthusov pojav, poimenovan po francoskem fiziologu Arthusu, ki je kuncem subkutano vsak teden vbrizgaval konjski serum. Sprva ni bilo nobene reakcije, po več tednih, ko so nastale velike količine protiteles, pa je vsaka injekcija povzročila lokalizirano vnetno reakcijo na mestu vbrizganja antigena. Arthusov pojav so opisali tudi pri človeku. Nastane zaradi imunskih kompleksov, ki vežejo komplement in pritegnejo granulocite. Njihovi lizosomski encimi, ki se sproščajo ob požiranju in prebavljanju imunskih kompleksov, povzročajo okvaro tkiva. Dodatna okvara nastane tudi zaradi aktivacije komplemента. Značilno Arthusovo reakcijo lahko prikažemo tako, da najprej intravensko vbrizgamo antiserum in nato v kožo ustreznega antigena. Na mestu vbrizganja antigena nastane vnetje. V praksi lahko Arthusovo reakcijo opazujemo pri ljudeh z velikimi količinami protiteles proti različnim mikroorganizmom (kot sta *Thermoactinomyces vulgaris* in *Aspergillus* spp.), ki uspevajo v razpadajočem rastlinju (v

silosih pri temperaturi 45 do 60 °C). Kadar taki ljudje vdihavajo spore ali delce teh mikrobov, se lahko razvijejo hude lokalizirane okvare pljuč (farmarska pljuča).

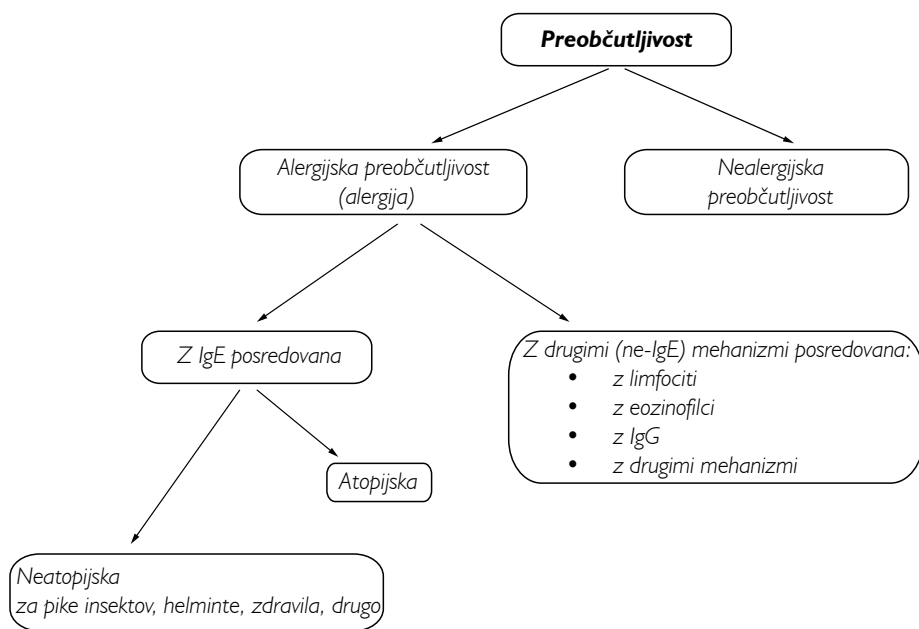
Zelo izjemen pojav po cepljenju je serumska bolezen. Poznamo akutno in kronično serumsko bolezen. Mehanizem akutne serumske bolezni so analizirali pri kuncih in ljudeh, ki so jim vbrizgali velike količine tuje beljakovine (na primer govejega albumina) v enkratnem odmerku. Bolezen postane vidna od 7. do 14. dne po prvem vbrizganju antigena. V tem času se raven antigena zniža, vendar ostane še zadosti visoka, da po pojavu protiteles nastanejo majhni topni kompleksi (pri prebitku antigena), ki povzročajo žariščne žilne okvare v koronarnih arterijah, glomerulih (akutni glomerulonefritis) in drugih tkivih. V že senzibiliziranem prejemniku se reakcija pojavi hitreje, in sicer po 3 do 4 dneh (sekundarni protitelesni odziv), ki pa za svoj nastanek potrebuje tudi manj antigena. Če vbrizgavamo antigen vsak dan dalj časa, postane lahko serumska bolezen kronična. Nastajajo vedno novi kompleksi, ki se največkrat odlagajo v glomerulih. Znamenja akutnega vnetja so manj izražena, vendar zaradi njegove kroničnosti lahko pride do nepopravljivih okvar, zlasti ledvic. Kronična serumska bolezen značilno spremlja nekatere bolezni avtoimunskega izvora (kot so sistemski eritematozni lupus, membranski glomerulonefritis, revmatoidni artritis), pri katerih je imunski sistem kronično izpostavljen določeni količini avtoantigenskih molekul. Poudariti je treba, da je nastajanje imunskih kompleksov sicer vsakodnevni pojav v zdravem organizmu, katerega imunski sistem se normalno odziva na tuje molekule, ki vdirajo v telo iz okolja. Takšne imunске komplekse sproti fagocitirajo fagocitne mononuklearne celice (zlasti nevtrofilci in monociti) in tako odstranjujejo iz krvnega obtoka. Zapleti navadno nastanejo pri preobilnem nastajanju imunskih kompleksov, ki jih fagociti ne zmorejo odstraniti. To se dogaja, kadar se v telesu pojavi velika količina tujih molekul – antigenov, ki so največkrat bakterijski, virusni, parazitski ali glivični. Vdoru mikrobov sledi protitelesni odziv, nastali imunski kompleksi pa se nalagajo in povzročajo vnetje na mestih kopičenja. Včasih velike količine antigenskih molekul pridejo v telo hoteno z vbrizgavanjem, zlasti zdravila (kinidina, penicilina, zaščitnih serumov), včasih tudi drugih snovi (heroina).

Reakcije tipa 4 (ki jih povzročajo limfociti T in makrofagi)

Tovrstna preobčutljivost je znana tudi kot tuberkulinski tip preobčutljivosti. Opazovali so jo pri ugotavljanju imunskega odziva proti antigenom *M. tuberculosis*. Reakcije tipa 4 začenejo senzibilizirani limfociti T. Gre pravzaprav za osnovno reakcijo kakršnegakoli specifičnega imunskega odziva, ki se začne, ko celica T pomagalka z antigenskim receptorjem prepozna antigen, nato pa s svojimi izločki – limfokini – usmeri druge imunске celice (limfocite B, citotoksične limfocite T) v specifično imunsko reakcijo. Ob prvem stiku z antigenom prepoznavajo limfociti T antigene le, če jih prej fagocitirajo antigen predstavljajoče celice APC (tkivni makrofagi). Pri poznejšem stiku z antigenom lahko limfocitom T predstavljajo antigene tudi druge celice (limfociti B, endotelijske celice), zato je aktivacija limfocitov, ki so že bili v stiku z antigenom, lažja kot pri limfocitih T ob prvem stiku z antigenom. Aktivirane celice

T pomagalke z limfokini omogočajo aktivacijo citotoksičnih limfocitov T. Slednji vsebujejo citotoksične granule, katerih vsebino izločajo proti celicam, ki na površinah izražajo antigenske molekule. V citotoksičnih granulah so različni toksini (perforin, TNF, encimi), ki uničijo napadeno celico. Citotoksične celice tako uničujejo zlasti z virusi in drugimi znotrajceličnimi paraziti okužene celice, verjetno tudi tumorske. Sočasno s citotoksično reakcijo povzroči izločanje limfokinov (IL-2, IFN, TNF) tudi privabljanje vnetnih celic (nevtrofilcev, monocitov) in njihovo aktivacijo. Izločki limfocitov in preostalih celic povečajo prepustnost žilja, povzročijo nabiranje fibrina ob žilju in v tkivu, aktivacija koagulacijskih mehanizmov pa povzroči induracijo tkiva. Vnetna poškodba tkiva je odvisna od obsega reakcije; močna reakcija lahko povzroči tudi odmrtnje (nekrozo) vnetega tkiva. Ker je tip 4 pravzaprav temeljni celični imunski odziv, govorimo o preobčutljivosti tipa 4 le, če presodimo, da reakcija organizmu bolj škoduje zaradi vnetne okvare tkiva, kot pa mu koristi zaradi imunske obrambe proti antigenu.

Slika 13: Razčlenitev preobčutljivosti kot jo predlaga Evropska akademija za alergijo in klinično imunologijo (EAACI)



Laboratorijske preiskave za ugotavljanje odzivnosti na cepljenje

Za ustrezen odziv na cepivo je potreben ustrezno razvit in delujoč imunski sistem. Če imunski sistem še ni razvit (na primer pri mlajših otrocih od 1 leta), lahko pričakujemo večjo pogostnost manj uspešnih odzivov na cepljenje, zlasti proti slabše imunogenim cepivom. Pri otrocih povzroča težave tudi dejstvo, da v času prvih cepljenj njihove morebitne prirojene imunске pomanjkljivosti še niso opredeljene. Razreševanje vprašanj v zvezi z učinkovitostjo cepljenja in njegovimi stranskimi učinki pa neredko sovpađa z diagnosticiranjem morebitnih imunskih pomankljivosti, ki so lahko vzrok tako za neodzivnost po cepljenju kot za hude oblike stranskih učinkov po njem.

Ob rojstvu otrok sicer že ima osnovne imunске celice in osnovne anatomske strukture (bezgavke, limfne žile), da se lahko odziva na tujke, nima pa diferenciranih imunskih tkiv in celic, ki za svoj razvoj potrebujejo mikrobnó stimulacijo. Novorojenček je praktično brez limfnega tkiva v sluznicah, saj se črevesni limfni folikli (GALT) pojavijo po dveh tednih mikrobnó stimulacije, enako velja za limfatična tkiva v dihalih (BALT). Še pozneje (čez mesec do dva) se oblikujejo limfatična tkiva v slepiču, slinavkah in tonzilah. Zato normalni novorojenec ne tvori IgA, ki začno nastajati po mikrobnó stimulaciji najprej v slinavkah (čez teden ali dva) in za tem še v črevesju (čez mesec ali dva).

Celice T so pri novorojencih zmanjšano aktivne, slabo tvorijo citokine, njihov 'naravni' imunski odziv je Th2, razen če ni ob aktivaciji izrazitih stimulatorjev Th1 (na primer IFN- γ , LPS). Zaradi zmanjšane ekspresije CD40L na limfocitih T, ki omogoča diferenciacijo Th1, je diferenciacija na odziv Th1 še otežena. Limfociti B imajo slabo zmožnost izotipskega preklopa (iz IgM v druge razrede protiteles) in afinitetnega dozorevanja v bezgavkah ter šibko zmožnost tvorbe protiteles.

Osnovni kriterij, ki je vsaj v grobem merilo za pričakovano normalno odzivnost na cepljenje, je primerna koncentracija posameznih vrst levkocitov v krvi (nevtrofilcev, monocitov in limfocitov). Še prepričljivejši znak 'normalnosti' imunске odzivnosti na cepivo je normalna serumska koncentracija imunoglobulinov, vendar je treba pri mlajših dojenčkih od pol leta upoštevati, da je lahko del imunoglobulinov še materinega izvora. Sicer pa je treba pri odstopanjih od normal ali ob kliničnih sumih na pomankljiv imunski odziv podrobneje preveriti učinkovitost protitelesnega imunskega odziva (kar omogoči presojo o učinkovitosti cepljenja) in po potrebi tudi celičnega imunskega odziva (kar omogoči zlasti presojo o verjetnosti neželenih učinkov cepljenja).

Analiza učinkovitosti protitelesnega imunskega odziva po cepljenju

Merjenje porasta koncentracije (titra) cepilnih protiteles po cepljenju je preiskava, ki zelo občutljivo pokaže zmožnost protitelesnega odziva proti proteinskim antigenom (Di, Te) in proti polisaharidnim antigenom (Pneumo, HiB). Preiskava je izjemno koristna za ugotavljanje

odzivnosti imunskega sistema preiskovanca na cepivo in tudi za diagnostiko primarnih imunskih deficitov nastajanja protiteles, ob tem pa je tudi razmeroma preprosto izvedljiva. Za preiskavo odvzamemo serum bolnika pred cepljenjem (ugotovitev osnovne koncentracije specifičnih protiteles) in 4 tedne po cepljenju (ugotovitev porasta koncentracije specifičnih protiteles). Štirikraten porast koncentracije protiteles po 4 tednih je znak primerne protitelesnega imunskega odziva na cepivo.

Preverjanje zaščitnega nivoja protiteles je preiskava, ki omogoča z enkratnim odvzemom krvi preveriti, če ima preiskovanec zaščitno koncentracijo serumskih protiteles. Za večino cepiv so znani zaščitni nivoji protiteles, ki preprečujejo bolezen. Zato je v primeru cepljenja imunsko oslabljenih posameznikov smiselno preveriti, če je nastal zaščitni nivo protiteles.

Tabela: Zaščitni nivoji protiteles

Cepivo	Zaščitni nivo IgG
Difterija	0.1 IU/mL I I
Haemophilus influenzae B	0.15g/mL29
Hepatitis A	10 mIU/mL30
Hepatitis B s –Ab	10 mIU/mL31
Ošpice (rubeola)	120 mIU/mL
Polio (inaktiviran)	nevtralizacijski titer 1:8
Steklina	0.5 IU/mL
Rubella	10 IU/mL
Tetanus	0.1 IU/mL
Rumena mrzlica	0.7 IU/mL

IU – mednarodna enota; mIU – mili-mednarodna enota

Diagnostika imunskih pomankljivosti pri ugotovljeni neodzivnosti na cepljenje ali pri ugotovljenih neželenih reakcijah na cepivo

Imunske pomankljivosti delimo na primarne in sekundarne. Primarne so posledica okvare genov, ki sodelujejo pri razvoju in delovanju komponent imunskega sistema (imunskih celic, citokinov, vnetnih in protivnetnih kaskad). Genske okvare povzročijo različne motnje: okvarjeno encimsko ali receptorsko funkcijo, okvarjen razvoj ali diferenciacijo posameznih vrst imunskih celic, okvarjeno citokinsko funkcijo, okvarjeno komunikacijo med celicami, okvarjeno popraviljanje DNA, okvarjeno apoptozo imunskih celic. V nekaterih primerih so primarne imunske pomankljivosti lahko tudi posledica razvojnih škodljivosti med razvojem ploda (napr. hipoplazija timusa). Sekundarne imunske pomankljivosti nastanejo po rojstvu zaradi bolezenskega vzroka (poškodbe, tumorja, okužbe..), fiziološkega stanja (dojenčki, starostniki) ali medicinskega posega (citostatka terapija, transplantacija kostnega mozga...).

Primarne imunske pomanjklivosti se kažejo kot motnje v tvorbi protiteles (60% primerov), motnje celične imunosti (30%), motnje fagocitnih celic (10%) in motnje komplementa (1%). Pogostnost variira od 1:500-700 (deficit IgA) do 1:100 000 (SCID). Ob diagnozi je 80% bolnikov mlajših od 20 let, 70% je moških (5:1 otroci, 1:1 odrasli). Število različnih opisanih primarnih imunskih deficitov je nad 120, vendar z diagnostiko 20 najpogostnejših zajamemo 90% primarnih imunskih deficitov v populaciji. Pri sumu na primarno imunsko pomanjklivost je potrebno bolnika napotiti na specializiran oddelek Pediatrične klinike v Ljubljani zaradi specifične diagnostike (imunološka in genetska opredelitev deficitov) in terapije (podporna, nadomestna s protitelesi, transplantacija kostnega mozga, genska terapija).

Testiranje protitelesne imunosti

Zmanjšane koncentracije serumskih protiteles so najpogostnejši znak prirojene imunske pomanjklivosti. V prvi fazi pri diagnostiki določamo koncentracije posameznih razredov protiteles (IgG, IgM, IgA, IgE) v serumu. Uspešna tvorba protiteles zajema številne stopnje imunskega odziva (makrofage, celice T pomagalk, limfocite B). Zato koncentracija protiteles v serumu lahko pokaže pomanjklivosti na številnih stopnjah imunskega odziva. Preiskava je diagnostična za dedne motnje: agamaglobulinemijo, splošno variabilno hipogamaglobulinemijo (Common Variable Immunodeficiency – CVID), sindrom hiper IgM, pomanjkanje IgA.

Podrazredi IgG so zaradi strukturne različnosti učinkoviti proti različnim vrstam antigenov: IgG1 in IgG3 se učinkovito vežejo na proteinske antigene in se tvorijo v odvisnosti od limfocitov T(CD4). Med njimi IgG3 najučinkoviteje aktivira komplement in omogoča opsonizacijo. IgG2 se vežejo na polisaharidne antigene (na primer bakterijske kapsule) in se tvorijo neodvisno od limfocitov T (CD4). Pomanjkanje IgG1 ali IgG3 ali obeh se kaže s kroničnimi in ponavljajočimi se okužbami spodnjih dihal, pomanjkanje IgG2 ali IgG4 pa s ponavljajočimi se okužbami sinusov in srednjega ušesa s kapsuliranimi bakterijami (pnevmokoki, hemofilusi).

IgA v slini so najpomembnejša protitelesa za zaščito sluznic pred okužbami. Pri novorojencu se začnejo ob mikrobnih stimulacijah tvoriti najprej v slinavkah (čez teden ali dva), pozneje pa v črevesju (čez mesec ali dva). Pojav IgA je dobro merilo razvoja sluznične imunosti, njihovo pomanjkanje pa najpogostnejši prirojeni imunski deficit (1/600 ljudi). Hkrati je zmanjšana sinteza IgA med prvimi znaki sekundarnih imunskih deficitov (zaradi imunosupresije, pomanjkanja hranil, stresa), ker jih protitelesa s sluzjo stalno odstranjujejo in je njihova koncentracija odvisna od stalne tvorbe. Koncentracija IgA v slini je neposredno povezana z občutljivostjo za nastanek okužb dihal in prebavil. Indikacije za preiskavo IgA v slini so, kadar sumimo na prirojeni deficit IgA, nedozorelost črevesne sluznice (skupaj z merjenjem IgG v slini) in sekundarni imunski deficit.

Pogostne motnje protitelesnega odzivanja

V zvezi z limfocitnimi funkcijami je najlažje najprej preveriti koncentracije posameznih razredov protiteles (IgG, IgM, IgA) v serumu. Človek je nenehno v stiku s številnimi antigeni, na katere se odziva in tvori protitelesa. Uspešna tvorba protiteles zajema številne stopnje imunskega odziva (makrofage, celice T pomagalke, limfocite B). Zato analiza protiteles v serumu lahko pokaže pomanjkljivosti na številnih stopnjah imunskega odziva.

Agamaglobulinemija je pomanjkanje vseh razredov protiteles. Običajno gre za posledico genetske (vezane na X-kromosom) okvare citoplazemskega encima Brutonove tirozin kinaze (mutacija gena za Btk, ki omogočajo preurejanje (rearrangement) genov za variabilni del težke verige imunoglobulinske molekule. Ker je to napaka v dozorevanju limfocitov B, je tudi limfocitov B v krvi zelo malo (manj kot 1 %), v serumu pa je pomanjkanje vseh razredov Ig. Krvne koncentracije limfocitov T so normalne. Bolniki imajo od 6. meseca starosti (ko izgubijo materina protitelesa) ponavljajoče se bakterijske pljučnice in sepse, pomaga pa jim nadomestno zdravljenje z gamaglobulini. Diagnostično se s pretočno citometrijo ugotavlja koncentracija limfocitov B (pod 1 %), lahko tudi odsotnost proteina Btk v citoplazmi monocitov.

Splošna variabilna hipogamaglobulinemija (angl. Common Variable Immunodeficiency, CVI) je delno pomanjkanje vseh razredov protiteles. To je razmeroma pogosta dedna imunska pomanjkljivost, ki se kaže s pogostimi pljučnicami, prebavnimi motnjami in povečano nagnjenostjo za razvoj avtoimunskih bolezni. Gre za skupino različnih dednih okvar na ravni aktivacije celic T pomagalke (zmanjšano izločanje citokinov) in limfocitov B. Ker ne gre za eno samo vrsto genske okvare, so tudi pojavne oblike bolezni (točneje: skupine različnih bolezni) različne. Bolniki imajo zmanjšane krvne koncentracije protiteles, limfocitov B in včasih tudi celic T pomagalke, obenem pa pogosto povečane krvne koncentracije citotoksičnih limfocitov T (CD8). Pogosto je tudi zmanjšano razmerje celic CD4/CD8 in zmanjšana koncentracija naivnih (CD45RA) celic T pomagalke. Defekt pri CVI je največkrat vezan na defekt MHC, IgA, IgD, TNFRSF13B · ICOS (inducibilni kostimulator limfocitov T). Zaradi naštetih motenj je pri CVI praviloma okvarjena pomoč limfocitov T pri pozni diferenciaciji limfocitov B (vloga ICOS), zato je moteno nastajanje spominskih limfocitov B in izotipski preklap. To se kaže kot zmanjšani deleži izotipsko preklopljenih IgM(-)IgD(-) spominskih (CD27+) limfocitov B CD27(+)IgM(-)IgD(-) (več kot 5% med PBL pri zdravih ljudeh). Povečani so deleži nediferenciranih limfocitov B v krvi (CD27(-)IgD(+)) in defektno preklopljenih limfocitov B (IgD-CD27+).

Hiper IgM-sindromi se kažejo kot pomanjkanje IgG, IgA in IgE v serumu. Bolezen najpogosteje nastane pri dedni okvari proteina CD40 na limfocitih B ali CD40L (CD154) na limfocitih T, manj pogoste so okvare drugih genov (UNG, NEMO, AID) na limfocitih T ali B, ki omogočajo preklap. Protein CD40 sicer omogoča preklap (switching) protitelesne sinteze z IgM na ostale razrede (IgG, IgA, IgE). Zato so v serumu samo protitelesa IgM, protiteles

ostalnih razredov pa ni. Koncentracije posameznih limfocitnih populacij v krvi so normalne, le pri otrocih je razmerje celic CD4/CD8 navadno precej povečano. Na aktiviranih celicah T je zmanjšana ali odsotna ekspresija CD154, kar se dokazuje v stimulacijskem testu "in vitro". Bolniki so nagnjeni k oportunističnim okužbam, pomaga pa jim nadomestna terapija z gamaglobulini.

Pomanjkanje IgA Selektivno pomanjkanje IgA je najpogostejša dedna imunska pomanjkljivost (1 na 700 ljudi). Prizadeti bolj obolevajo za pljučnimi in črevesnimi okužbami in imajo kasneje v življenju bolj pogosto kronične okvare dihal in prebavil. Povečana je tudi nagnjenost za razvoj avtoimunskih bolezni. Serumsko koncentracija IgA je znižana (manj kot 0,05 g/l), na bolnikovih limfocitih B pa je mogoče odkriti hkratno ekspresijo membranskih IgA, IgM in IgD (limfociti B z okvarjenim dozorevanjem). Koncentracije posameznih limfocitnih populacij v krvi so normalne. Na nadomestno terapijo z IgA ali gamaglobulini bolniki pogosto razvijejo preobčutljivostno (anafilaktično) reakcijo. Med ukrepi je najpomembnejša skrbno preprečevanje dihalnih in črevesnih okužb ter ustrezno antibiotsko zdravljenje v primeru bolezni.

Prirojene imunske pomanjkljivosti, ki se kažejo predvsem kot motnje v koncentraciji protiteles in posameznih limfocitnih populacij v krvi

Pomanjkanje krvnih limfocitov B in T (SCID, angl. Severe Combined Immunodeficiency) je skupina najtežjih oblik prirojene imunske pomanjkljivosti. Med SCIDi ločimo bolezni, pri katerih gre za odsotnost limfocitov T, limfociti B pa se pojavljajo; druga skupina so SCIDi, pri katerih so odsotni limfociti B in limfociti T.

1. SCID brez limfocitov T, limfociti B so v krvi Vzrok so različne genske okvare: mutacija gena za IL-2 receptor (najpogostejša oblika, vezana na kromosom X); mutacija gena JAK3 (gen, potreben za diferenciacijo hematopoetskih celic); mutacija gena za IL-7 receptor (IL-7 je pomemben signal za diferenciacijo limfocitov T v kostnem mozgu; mutacija gena za tirozin fosfatazni receptor C (posledica je odsotnost ekspresije CD45). V vseh primerih se pojavljajo maloštevilni limfociti T, limfociti B so nezreli, koncentracija imunoglobulinov je zelo majhna.

2. SCID brez limfocitov T in B: Vzrok so različne genske okvare: mutacija rekombinaznega gena RAG 1 (nastanek antigenskega receptorja ni mogoč); mutacija rekombinaznega gena RAG 2 (nastanek antigenskega receptorja ni mogoč); mutacija gena Artemis (onemogočena je rekombinacija DNA); mutacija gena za encim adenzin deaminazo (ADA) (posledica je kopičenje toksičnih presnovkov v limfocitih T in B).

Analiza dozorevanja in diferenciacije limfocitov B pri ugotovljeni neodzivnosti na cepivo

Limfociti B nastanejo v kostnem mozgu. Kot funkcijsko nedozorele celice (CD21⁻CD19⁺) pridejo v kri. Z izražanjem CD21 postanejo funkcijsko zreli naivni limfociti B (CD27⁻IgM⁺IgD⁺CD19⁺), ki jih imenujemo tudi nepreklapljeni (non-switched) spominski limfociti B. Po prvem prepoznanju antigena izrazijo CD27, ki je označevalec za spominske limfocite B. Ob tem izgubijo IgD in postanejo 'zgolj IgM pozitivni spominski limfociti B' (CD27⁺IgM⁺IgD⁻CD19⁺). Ob navzočnosti antigena se diferencirajo v tranzicijske limfocite B (CD38⁺IgM⁺CD19⁺) in nato v plazmablaste (CD38⁺IgM⁻CD19⁺), ki že tvorijo protitelesa IgM.

Ob ponovni aktivaciji spominskih limfocitov B (CD27⁺IgM⁺IgD⁻CD19⁺) se ob pomoči limfocitov Th sinteza imunoglobulinov razreda IgM preklopi v sintezo razreda IgG, IgA ali IgE. Nastanejo 'polno preklapljeni (class-switched) spominski limfociti B' (CD27⁺IgM⁺IgD⁻CD19⁺), ki se ob persistenci antigena diferencirajo v tranzicijske celice B in plazmablaste (CD38⁺CD19⁺), nato pa v bezgavkah in tkivih v plazmatke (CD38⁺CD19⁻).

Izvid analize dozorevanja in diferenciacije limfocitov B (opredelitev CVID)
(primer za starost 1 leto)

Nedozoreli limfociti B (CD21⁻CD19⁺)

V odstotkih od limfocitov B:	13 %	(normalno 0,2 do 5,5 %)
Koncentracija (x 10 ⁶ celic/l):	88,7	(normalno 0,9 do 25,5)

Dozoreli limfociti B (CD21⁺CD19⁺)

V odstotkih od limfocitov B:	87 %	(normalno 94,5 do 99,8 %)
Koncentracija (x 10 ⁶ celic/l):	593,8	(normalno 89,4 do 780,1)

Spominski limfociti B (CD27⁺CD19⁺)

V odstotkih od limfocitov B:	11 %	(normalno 4,6 do 49,1 %)
Koncentracija (x 10 ⁶ celic/l):	75,1	(normalno 9,4 do 136,0)

Nepreklapljeni spominski limfociti B (CD27⁺IgM⁺IgD⁺CD19⁺)

V odstotkih od limfocitov B:	11 %	(normalno 0,2 do 12,0 %)
Koncentracija (x 10 ⁶ celic/l):	75,1	(normalno 0,8 do 42,7)

Zgolj IgM pozitivni spominski limfociti B (CD27⁺IgM⁺IgD⁻CD19⁺)

V odstotkih od limfocitov B:	0 %	(normalno 0,3 do 13,1 %)
Koncentracija (x 10 ⁶ celic/l):	0	(normalno 0,8 do 37,8)

Polno preklapljeni spominski limfociti B (CD27⁺IgM⁺IgD⁻CD19⁺)

V odstotkih od limfocitov B:	0,5 %	(normalno 1,9 do 30,4 %)
Koncentracija (x 10 ⁶ celic/l):	3,4	(normalno 5,2 do 74,2)

IgM+ celice med limfociti B (IgM⁺CD19⁺)

V odstotkih od limfocitov B:	99 %	(normalno 32,8 do 82,6 %)
------------------------------	------	---------------------------

Koncentracija ($\times 10^6$ celic/l):	675,7	(norm. 46,0 do 596,0)
<i>Tranzijski (proti plazmatkam) limfociti B (CD38\pm IgM\pmCD19$^+$)</i>		
V odstotkih od limfocitov B:	24 %	(normalno 7,6 do 48,6 %)
Koncentracija ($\times 10^6$ celic/l):	163,8	(normalno 14,2 do 229,6)
<i>Plazmablasti (CD38$^+$ IgM\cdotCD19$^+$)</i>		
V odstotkih od limfocitov B:	5 %	(normalno 2,9 do 51,8 %)
Koncentracija ($\times 10^6$ celic/l):	34,1	(normalno 8,2 do 275,1)

Komentar analize dozorevanja limfocitov B

Odstopanja:

- *Povečan delež in koncentracija nedozorelih limfocitov B*
- *Zmanjšán delež in koncentracija polno preklapljenih limfocitov B*
- *Povečan delež limfocitov B z IgM*

Mnenje: Nakazana sta zastoja pri dozorevanju naivnih limfocitov B in tudi pri imunoglobulinskem preklopu (class-switch).

Analiza dozorevanja in diferenciacije limfocitov T pri ugotovljeni neodzivnosti na cepivo

Zaradi ključne vloge limfocitov T pomagalk pri aktivaciji in zorenju limfocitov B se večje motnje nastajanja ali zorenja limfocitov T odražajo tudi kot motnje protitelesnega odzivanja.

Pri analizi morebitnih razvojnih motenj določimo značilne populacije limfocitov T, ki pripadajo določeni razvojni in/ali diferencijski stopnji. Glede na znane podatke o normalni zastopanosti posameznih razvojnih/diferencijskih stopenj za določeno starost lahko opredelimo morebitne zastoje in iz tega sklepamo na verjetne genske okvare, ki jih je nato potrebno potrditi z ustrežno gensko preiskavo.

Limfociti T, nosilci celične imunosti, nastajajo v kostnem mozgu kot nezrele, nefunkcionalne celice T, v zrele imunokompetentne limfocite T (celice T pomagalk – CD4 $^+$ CD3 $^+$ in citotoksične celice T - CD8 $^+$ CD3 $^+$) pa dozorió v priželjcu. Njihovo dozorevanje spremljata aktivacija in preurejanje genov za T-celični receptor (CD3). Limfociti T, ki dozorió v timusu, se kot naivni limfociti T (CD45RA) izplavijo v kri. Naivni limfociti T se nato v bezgavkah razmnožujejo brez stimulacije z antigeni. Ob teh delitvah izgubljajo delčke genoma, ki jim je med dozorevanjem v timusu služil za oblikovanje antigenskega receptorja (TREC T-cell receptor excision circles). Naivni limfociti T, ki TREC še imajo, se imenujejo celice RTE (Recent Tymphic Emigrants). Celice RTE, ki jih prepoznamo tudi s protitelesi CD3 I, so nedavno zapustile timus. Njihova koncentracija je dobro merilo za timusno proizvodnjo limfocitov T. RTE so zato dobro merilo obnavljanja limfocitov T po transplantaciji kostnega mozga.

Naivni (CD45RA) limfociti T so ob poliklonski in vitro stimulaciji nezmožne produkcije INF γ , vendar so največji producenti IL-2 ; imajo CD62L za ustavljanje v bezgavkah, nimajo CCR7 za prehod v plaščno cono bezgavk. Ob vnetni aktivaciji bezgavke adherirani naivni limfociti T (CD62L+) pridobijo CCR7+, preidejo v plaščno cono bezgavke. V primeru aktivacije z antigenom postanejo spominski (CD45 RO) limfociti T.

Med spominskimi limfociti ločimo različno diferencirane limfocite CD4 (Th), ki vsak na svoj način izdelujejo citokine in usmerjajo imunski sistem v različne oblike imunskih odzivov. Limfociti Th1 usmerjajo odziv v citotoksični imunski odziv, limfociti Th2 pa v protitelesni imunski odziv. Limfociti Th17 močno spodbudijo protibakterijski in protiglivični imunski odziv v sluznicah in koži s tem, da spodbujajo protimikrobno dejavnost nevtrofilcev in epitelijskih celic. Pomanjkanje Th17 vodi v kronične bakterijske in glivične okužbe kože in sluznic, njihov povečan delež pa v nastanek avtoimunosti. Četrta možna diferenciacija spominskih celic T pomagalk so regulatorni limfociti T, ki specifično zavirajo imunski odziv proti določenim antigenom in so osnova imunske tolerance. Delež regulatornih limfocitov v krvi je pogosto značilno zmanjšan pri avtoimunosti. Med njimi ločimo Treg1 (Tr1 cells), ki nastanejo v timusu na avtoantigene, po aktivaciji z antigenom močno izrazijo CD25 (CD25++ limfociti T), ki je tudi njihov marker za določanje v krvi. Celice Th3 so regulatorne celice, ki nastanejo na periferiji po aktivaciji na APC, njihov marker je citoplazemski marker TGF beta (celice T - TGF beta+).

Poleg razvojnih/diferencijskih stopenj limfocitov T lahko v krvi ugotavljamo tudi nekatere involutivne/starostne oblike limfocitov T. Celice DNT (dvojno negativni CD4- CD8- limfociti T) nastanejo po številnih, z vnetnimi citokini spodbujenih delitvah, in pri tem izgubijo možnost aktivacije s peptidnimi antigeni (prek MHC) in izločajo pretežno regulatorne citokine (npr. pri ALPSu). Ohranijo pa zmožnost aktivacije, posredovane z neproteinskimi antigeni (sladkorji, lipidi), vezanimi na imunoglobuline CD1+ podskupine limfocitov B. V tem primeru lahko stimulirajo limfocite B k nastajanju anti-lipidnih in anti-glikozidnih protiteles in s tem prispevajo k patogenezi avtoimunskih bolezni (npr. SLE). Limfociti T s TCR γ/δ in brez CD4 ali CD8 (γ/δ DNT) so limfociti T, ki imajo namesto običajnega tipa T celičnega receptorja (TCR α/β +) drug tip receptorja (TCR γ/δ). Ta receptor ima manjšo raznolikost za prepoznavanje tujkov (antigenov), vendar pa lahko antigene prepozna neposredno (podobno kot protitelesa) in ne potrebuje predstavljanja prek APC. γ/δ DNT se pojavijo zlasti pri starostnikih in verjetno pomenijo nadomeščanje upadlega delovanja običajnih limfocitov T in s tem posredno kažejo na staranje imunskega sistema. Limfociti T s TCR α/β in brez CD4 ali CD8 (α/β DNT) so tudi pogosti pri starostnikih in so involutivni, zaradi številnih delitev izčrpani običajni α/β limfociti T, ki se niso zmožni več odzivati na tujke, pač pa delajo veliko količino citokinov za zaviranje imunskega odziva (IL-10). α/β DNT nastajajo v večjih količinah v primeru kroničnih aktivacij imunskega sistema – na primer pri avtoimunskih boleznih ali avtovnetnih boleznih (tipično pri ALPS-u, avtoimunskem limfoproliferativnem sindromu). Povečana količina α/β DNT je torej znak kroničnega imunskega pogojenega vnetja, ki tudi močno pospešuje procese staranja. Poleg celic DNT so pri starostnikih pogosti tudi CD4/CD8 dvojno pozitivni limfociti T (CD4/CD8 limfociti T). Ti limfociti izločajo predvsem citokin interferon γ in se občasno pojavijo

tudi pri zdravih ljudeh, bolj pogosto pa pri kroničnih vnetnih boleznih, kroničnih virusnih okužbah in tumorjih. Med involutivne celice, ki niso več zmožne replikacije, štejemo tudi limfocite T, ki nimajo molekule CD28 (CD3+CD28-

Izvid analize dozorevanja in diferenciacije limfocitov T
(primer za starost 1 leto)

celice RTE (Recent Tymphic Emigrants)(CD3+ CD31+)		
V odstotkih od limfocitov Th:	13	(normalno 19 do 60 %)
<i>Naivni (CD45RA) limfociti T</i>		
Koncentracija (x 10 ⁹ celic/l):	2,4	(normalno 1,1 do 3,7)
<i>Spominski (CD45 RO) limfociti T</i>		
Koncentracija (x 10 ⁹ celic/l):	0,3	(normalno 0,16 do 0,80)
<i>Aktivirani (HLA DR) limfociti T</i>		
V odstotkih od limfocitov T:	23	(normalno 5 do 15)
<i>Limfociti Th1</i>		
V odstotkih od limfocitov Th:	26 %	(normalno 15 do 21 %)
<i>Limociti Th2</i>		
V odstotkih od limfocitov Th:	3 %	(normalno 2 do 5 %)
<i>Limfociti Th17</i>		
V odstotkih od limfocitov Th:	0,5 %	(normalno 2,5 do 12 %)
<i>Limfociti Treg (CD25++ med CD4)</i>		
V odstotkih od limfocitov Th:	14 %	(normalno 4,5 do 9,1 %)
<i>Celice α/βDNT (CD4- CD8-)</i>		
V odstotkih od limfocitov T:	9 %	(normalno do 4 %)
<i>Celice γ/δDNT</i>		
V odstotkih od limfocitov T:	3 %	(normalno do 5 %)

Komentar analize dozorevanja limfocitov T

Odstopanja:

- Povečan delež aktiviranih limfocitov T
- Povečan delež limfocitov Th1
- Zmanjšani delež limfocitov Th17

- Povečan delež Treg
- Povečan delež α/β DNT

Mnenje: Normalna timična produkcija limfocitov T, zelo povečana kronična aktivacija citotoksičnega imunskega odziva, motnja uravnavanja aktivacije limfocitov T

Viri:

1. Vozelj M. Temelji imunologije. 2000. 1. izdaja. Ljubljana, DZS.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS : Cellular and Molecular Immunology , Third/ Fourth Edition , W B Saunders Company , Philadelphia , London, Toronto , Montreal , Sydney , Tokyo , 2010
3. Romagnani S. 1991. Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more. Immunology Today; 12: 256–7
4. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. 2006. Pathogen recognition and innate immunity. Cell, 124, 4: 783–801
5. Gubina M, Ihan A, eds. Medicinska bakteriologija z imunologijo. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2002.
6. Tosi MF. Innate immune responses to infection. J Allergy Clin Immunol. 2005; 116: 241-9.
7. Powell T.J. Vaccination with recombinant fusion proteins incorporating Toll-like receptor ligands induces rapid cellular and humoral immunity. Vaccine 2007;25: 763–775
8. Akira S., Takeda K. 2004. Toll-like receptor signalling. Nature Reviews: Immunology, 4: 499–511
9. Fiore AE, Bridges CB, Cox NJ (2009). »Seasonal influenza vaccines«. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 333: 43–82.
10. Chang Y, Brewer NT, Rinas AC, Schmitt K, Smith JS . Evaluating the impact of human papillomavirus vaccines. Vaccine 2009; 27: 4355–62.
11. Charles A Janeway, Jr, Paul Travers, Mark Walport, and Mark J Shlomchik I. Immunobiology, 5th edition. New York: Garland Science; 2001.

