

CEPLJENJE OTROK PROTI NORICAM: ALI STA POTREBNA DVA ODMERKA CEPIVA?

VACCINATING CHILDREN AGAINST VARICELLA: ARE TWO DOSES OF VACCINE NECESSARY?

Veronika Učakar¹, Maja Sočan¹

Prispelo: 19. 9. 2011 – Sprejeto: 21. 3. 2012

Pregledni znanstveni članek
UDK 616-084(043.2)

Izvleček

Norice so blaga otroška bolezen z redkimi resnimi zapleti, ki so pogostejši pri dojenčkih, odraslih in pri osebah z oslabiljeno imunostjo. Cepivo proti noricam je na voljo že dolgo. Leta 1998 je Svetovna zdravstvena organizacija državam priporočila univerzalno cepljenje z enim odmerkom. Pozneje se je izkazalo, da en odmerek cepiva ni nudil zadostne zaščite pred noricami, cepljenje z dvema odmerkoma cepiva je bilo bolj imunogeno. Zato so v nekaterih državah, v katerih že poteka univerzalno cepljenje otrok proti noricam, prešli na cepljenje z dvema odmerkoma. Narejen je bil sistematični pregled objavljenih raziskav o učinkovitosti cepljenja, ki z dokazi podpirajo smiselnost uvedbe drugega odmerka cepiva proti noricam. Maloštevilne raziskave kažejo, da je cepljenje z dvema odmerkoma pri otrocih učinkovitejše od cepljenja z enim odmerkom. Tudi pri nas je treba otrokom priporočiti cepljenje z dvema odmerkoma, ker je možnost okužbe zaradi še vedno intenzivnega kroženja povzročitelja precejšnja.

Ključne besede: norice, virus Varicela zoster, nalezljive bolezni, cepljenje

Review article
UDC 616-084(043.2)

Abstract

Varicella is a mild childhood disease. Serious complications are rare and more common in infants, adults and persons with weakened immunity. Varicella vaccine has been available for a long time. In 1998, the World Health Organization recommended universal varicella vaccination with only one dose. Later it has been shown that vaccination with two doses of varicella vaccine is more immunogenic compared to one dose. A lack of protective effectiveness has been found with a single dose only. Consequently, some countries with universal varicella vaccination for children switched to a two-dose vaccination.

A systematic review of the published studies on the effectiveness of vaccination supporting the rationale for introducing a second dose of varicella vaccine was made. A few studies show that vaccination with two doses in children is more effective than vaccination with one dose. Also our position is to recommend that children be vaccinated with two doses, because the possibility of infection is still significant due to the intensive circulation of causative agent.

Key words: varicella, varicella-zoster virus, communicable diseases, vaccination

1 UVOD

Virus Varicela zoster (VZV) je herpesvirus, ki ob prvi okužbi povzroča norice. Po okužbi ostane latentno prisoten v senzornih ganglijih in se pri približno 30 % ljudi reaktivira, kar se odrazi kot Herpes zoster (pasavec). Norice so običajno blaga otroška bolezen. Resni zapleti, kot so prizadetost osrednjega živčnega

sistema (meningitis, meningoencefalitis, cerebelarna ataksija), pljučnica, sekundarne bakterijske okužbe kože in smrt, so redki. Zapleti so pogostejši pri dojenčkih, odraslih in osebah z oslabiljenim imunskim sistemom. VZV je zelo nalezljiv, prenaša se po zraku (aerogeno). Osebe brez zaščitnih protiteles se ob stiku okužijo in zbolijo v 61–100 %. Bolezen se pojavlja po vsem svetu in je endemična v večini populacij. Lahko

¹Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana, Slovenija
Kontaktirni naslov: e-pošta: veronika.ucakar@ivz-rs.si

se pojavlja v obliki izbruhov na 2–5 let. V zmernem podnebnem pasu se več kot 90 % ljudi okuži z VZV pred puberteto, najpogosteje v starosti 1–9 let. Norice predstavljajo znatno socialno breme za starše in skrbnike zaradi izgube delovnih dni, saj otrok, ki je kužen, ne sme obiskovati vrtca ali šole (1, 2).

Norice lahko preprečimo s cepljenjem. Prvo cepivo proti noricam so razvili v 70. letih prejšnjega stoletja na Japonskem. Cepiva proti noricam vsebujejo živi atenuirani Oka sev VZV (2, 3). Cepivo je na voljo v obliki monovalentnega ali kombiniranega štirivalentnega cepiva proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in proti noricam. Cepivo je dobro imunogeno, saj je stopnja serokonverzije (tj. delež oseb, ki razvije specifična zaščitna protitelesa) pri otrocih, mlajših od 13 let, po cepljenju z enim odmerkom kar 96–99 % (4).

Leta 1998 je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) priporočila univerzalno cepljenje proti noricam z enim odmerkom cepiva vsem državam, v katerih so norice pomemben javnozdravstveni in socialno-ekonomski problem, če so stroški cepljenja sprejemljivi z ekonomskega vidika in je mogoče doseči ter vzdrževati visoko precepljenost (85–90 %) v populaciji (5). Več kot 10 let po priporočilu SZO je univerzalno cepljenje proti noricam uvrščeno v cepilne programe v Avstraliji, Kanadi, Nemčiji, Grčiji, Republiki Koreji, Savdski Arabiji, Tajvanu, ZDA in v Urugvaju ter v nekaterih pokrajinah Italije in Španije. Po Evropi se priporočila za cepljenje proti noricam razlikujejo, v večini držav univerzalno cepljenje ne poteka, cepljenje se priporoča mladostnikom, ki še niso preboleli noric, in skupinam z visokim tveganjem za zaplete noric (6). Univerzalno cepljenje proti noricam v Sloveniji še ni bilo uvedeno. Cepljenje se priporoča posameznikom, ki noric še niso preboleli in pripadajo skupinam z večjim tveganjem za zapleten potek bolezni: osebam v remisiji akutne levkemije ali so pri njih indicirani visoki odmerki kortikosteroidov ali imunosupresivnih zdravil zaradi bolezni ledvic, težke astme ali drugih bolezni ali pred presaditvijo organov. Nekaj časa pred cepljenjem in po njem (3 tedne) ne smejo prejemati kemoterapije in/ali visokih odmerkov kortikosteroidov in/ali visokih odmerkov imunosupresivnih zdravil. Cepljenje je priporočljivo tudi za osebe, katerih družinski člani imajo oslabiljeno imunost. Cepljenje naštetih skupin se krije iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Cepljenje proti noricam je priporočljivo tudi za osebe, ki še niso prebolele noric in ki so pri svojem delu izpostavljene nevarnosti okužbe ali pri svojem delu lahko prenesejo okužbo na druge osebe (predvsem zaposleni v zdravstvenih zavodih) (7).

Pri nas sta na voljo monovalentno cepivo proti noricam in štirivalentno cepivo proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam (Varilrix® in Priorix-Tetra®, oba proizvaja GlaxoSmithKline). Pri cepljenju z monovalentnim in s štirivalentnim cepivom sta potrebna dva odmerka cepiva. Otrok, ki je že bil cepljen z enim odmerkom cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam in enim odmerkom cepiva proti noricam, lahko prejme samo en odmerek štirivalentnega cepiva. Otrok, ki pa je že bil cepljen z enim odmerkom štirivalentnega cepiva, lahko prejme en odmerek cepiva proti ošpicam, mumpsu in proti rdečkam in en odmerek cepiva proti noricam.

Največ izkušenj z rutinskim cepljenjem proti noricam je v Združenih državah Amerike. Cepljenje proti noricam z enim odmerkom za vse otroke (v starosti 19–35 mesecev) so v program cepljenja uvedli l. 1995. Pred uvedbo je bila opravljena analiza stroškovne učinkovitosti, ki je upoštevala neposredne in posredne stroške in ki je pokazala prihranek 5,4 dolarja za vsak dolar, porabljen za cepljenje predšolskih otrok. Precepljenost je od leta 1997 do leta 2005 porasla s 27 % na 88 %. Posledično se je pri otrocih, starih 1–4 leta, število prijavljenih primerov noric znižalo za 71–84 %, število hospitalizacij zaradi noric je upadlo za 88 %, število ambulantnih obiskov zaradi noric za 59 % in število smrti, povezanih z noricami, za 92 % glede na stanje pred uvedbo cepljenja. Kljub visoki precepljenosti je po letu 2002 število prijavljenih primerov noric doseglo plato in se ni več zniževalo. Z noricami so zbolevali tudi cepljeni otroci in mladostniki, norice so se pojavljale v izbruhih v šolah in vrtcih, celo tam, kjer je bila precepljenost z enim odmerkom cepiva dobra (2, 8–10). Pregled 17 raziskav, ki so proučevale učinkovitost cepljenja z enim odmerkom cepiva, je pokazala, da je bila učinkovitost takšnega cepljenja 84,5 % (44–100 %) pri preprečevanju vseh klinično potrjenih noric in 100 % pri preprečevanju resnih oblik noric, kar pa ni bilo dovolj, da bi se prekinilo kroženje povzročitelja in preprečilo izbruhe v kolektivih, v katerih so medsebojni stiki intenzivni (11, 12). Podobne sklepe je dala analiza 14 izbruhov noric (1995–2006), v katere je bilo vključenih okoli 3.000 otrok. Skupna učinkovitost cepljenja z enim odmerkom cepiva je bila 72,5 % (95-odstotni interval zaupanja (IZ): 68,5–76,0 %), upoštevali so klinično in laboratorijsko potrjene norice. Učinkovitost cepljenja se je zniževala s časom (tj. sekundarna odpoved cepljenja) (13).

V Nemčiji so rutinsko cepljenje proti noricam z enim odmerkom cepiva pri otrocih, starih 11–14 mesecev, uvedli leta 2004. Po uvedbi cepljenja so zaznali znižanje števila primerov noric in tudi znižanje števila zapletov zaradi noric (6). Ocenili so učinkovitost cepljenja z enim odmerkom cepiva, ki je v starostni skupini 1–2

let znašala 83,2 % (95 % IZ: 80,2–85,7%) za klinično potrjene norice (14).

Podatki predkliničnih raziskav kažejo, da je cepljenje z dvema odmerkoma cepiva proti noricam bolj imunogeno v primerjavi z enim odmerkom (1, 2, 15). Ta ugotovitev predstavlja osnovo za priporočila za cepljenje z dodatnim odmerkom ob izkušnjah (predvsem iz ZDA), ki kažejo na nezadostno zaščitno učinkovitost enega samega odmerka cepiva. V nekaterih državah, v katerih rutinsko cepljenje proti noricam že poteka, so tako prešli na cepljenje z dvema odmerkoma cepiva (15, 16).

Namen prispevka je sistematičen pregled objavljenih raziskav, ki z dokazi podpirajo smiselnost uvedbe drugega odmerka cepiva proti noricam.

2 METODE

2.1 Vir podatkov

Pregledali smo bazo PubMed in z uporabo ključnih besed »varicella vaccine, effectiveness/ efficacy, children« izbrali izvirne znanstvene članke v angleškem jeziku, ki so vključevali otroke in so bili do 12. 4. 2011 objavljeni z dostopnimi izvlečki v bazi. Pregledali smo tudi znanstvene članke, ki so bile ključne reference pri izbranih raziskavah in ki jih nismo zajeli s kombinacijo ključnih besed.

2.2 Izbor raziskav

Pregledali smo naslove vseh zadetkov. Pri raziskavah z ustreznim naslovom smo pregledali tudi izvlečke.

Vključitvena merila so bila:

- originalna znanstvena raziskava;
- proučevana je bila splošna populacija, ki je vključevala tudi otroke;
- proučevana je bila učinkovitost cepljenja z enim in dvema odmerkoma cepiva.

V pregled raziskav nismo vključili tistih, ki:

- so bile opravljene pri bolnikih z različnimi diagnozami;
- so proučevale učinkovitost cepljenja samo z enim odmerkom cepiva;
- so proučevale le imunogenost, ne pa tudi učinkovitosti;
- so bile predklinične raziskave.

2.3 Delitev raziskav glede na uporabljeno metodologijo

Na osnovi pregledane literature smo izbrane raziskave glede na uporabljeno metodologijo razdelili na naslednje

kategorije:

- randomizirane raziskave;
- raziskave primerov s kontrolami;
- preiskave izbruhov;
- modeli.

3 REZULTATI

Pri pregledu baze PubMed smo glede na osnovno iskalno zahtevo »varicella vaccine effectiveness children« dobili 125 zadetkov in glede na osnovno iskalno zahtevo »varicella vaccine efficacy children« 130 zadetkov. V pregled smo vključili 7 raziskav, ki so ustrezale vključitvenim merilom in niso izpolnjevale izključitvenih meril.

3.1 Randomizirane raziskave

V edini do zdaj objavljeni randomizirani prospektivni raziskavi, ki so jo začeli izvajati v ZDA med letoma 1991 in 1993, so proučevali pojav noric in prisotnost serumskih protiteles proti noricam pri otrocih, ki so bili cepljeni z enim ali dvema odmerkoma cepiva proti noricam (17). V raziskavo je bilo vključenih 2.216 otrok, starih od 12 mesecev do 12 let, ki še niso preboleli noric. Randomizirali so jih v dve skupini: 1.114 jih je bilo cepljenih z enim odmerkom cepiva, 1.102 pa z dvema odmerkoma s 3-mesečnim presledkom. Otroke so aktivno spremljali 10 let in ugotavljali morebiten pojav noric (potrjenih klinično ali laboratorijsko), noricam podobne bolezni, zoster ter izpostavljenost noricam ali zosteru. Prisotnost serumskih protiteles proti VZV so spremljali 9 let.

V opazovanem 10-letnem obdobju so ugotovili, da je bilo tveganje za pojav noric > 42 dni po cepljenju 3,3-krat nižje ($p < 0,001$) pri skupini, cepljeni z dvema odmerkoma (25 primerov; 2,2 %), kot pri skupini, cepljeni z enim odmerkom (71 primerov; 7,3 %). Ocenjena učinkovitost cepljenja v opazovanem obdobju je bila 94,4 % po cepljenju z enim odmerkom in 98,3 % po cepljenju z dvema odmerkoma ($p < 0,001$). Specifična serumska protitelesa proti VZV so imeli vseh devet let vsi otroci, vključeni v študijo.

3.2 Raziskave primerov s kontrolami

Pred kratkim je bila objavljena tudi raziskava primerov s kontrolami, izvedena v letih 2006–2010 v ZDA, v kateri so proučevali učinkovitost cepljenja proti noricam z dvema odmerkoma cepiva (18). V raziskavo so vključili 71 otrok, starih štiri leta ali več, ki so imeli laboratorijsko

potrjene norice (primeri). Vsakemu primeru so dodelili po dve kontroli, ki nista imeli noric in sta se ujemali po starosti in sta obiskovali isto pediatrično ambulanto. Ugotovili so, da je bila učinkovitost cepljenja z dvema odmerkoma cepiva proti noricam 98,3 % (95 % IZ: 83,5–100 %), z enim odmerkom cepiva pa 86,0 % (95 % IZ: 44,5–99 %). Razmerje obolevnosti z noricami je bilo 0,053 (95 % IZ: 0,002–0,320) za cepljenje z dvema odmerkoma v primerjavi z enim odmerkom.

3.3 Preiskave izbruhov

Opisanih je bilo tudi nekaj epidemioloških preiskav izbruhov noric, v katerih so med drugim proučevali učinkovitost cepljenja proti noricam z dvema odmerkoma cepiva. Prvi natančneje opisan izbruh noric je potekal l. 2006 na osnovni šoli v Arkansasu (19). Podatke so zbrali s pomočjo vprašalnikov, ki so jih razdelili staršem bolnih in zdravih otrok. Še podrobneje so spremljali vse, ki so zboleli z noricami. Cepilni status so preverjali s pomočjo državne evidence oziroma lokalnih evidenc. V preiskavo je bilo vključenih 880 učencev. Podatki o cepilnem statusu so bili na voljo za 871 (99 %) učencev. Precepljenost proti noricam je bila 97 % (en odmerek: 58 %, dva odmerka: 39 %). 84 otrok je imelo norice, od teh jih je bilo 53 (63 %) cepljenih z enim odmerkom in 25 (30 %) z dvema odmerkoma cepiva. Ugotovili so, da se stopnja obolevanja med otroki, cepljenimi z dvema odmerkoma (10,4 %), in otroki, cepljenimi z enim odmerkom (14,6 %), ni statistično značilno razlikovala (Razmerje tveganj - RR: 0,72; 95 % IZ: 0,44–1,15). Učinkovitost cepljenja z dvema odmerkoma cepiva proti klinično potrjenim noricam je bila 89,1 % (95 % IZ: 83,5–92,7 %), z enim odmerkom cepiva pa 85,4 % (95 % IZ: 80,8–88,9 %). Med zbolelimi so vsi, ki so bili cepljeni z dvema odmerkoma cepiva, in 80 % tistih, ki so bili cepljenih z enim odmerkom cepiva, poročali o manj kot 50 kožnih lezijah, kar potrjuje blažji potek noric pri cepljenih osebah.

V podobnem izbruhu, ki je potekal istega leta v osnovni šoli v Pensilvaniji, so prvič dokazali uporabo dveh odmerkov cepiva kot učinkovito intervencijo za zamejitev izbruha noric (20). Izvedli so retrospektivno kohortno raziskavo s pomočjo vprašalnikov, s katerimi so zbirali podatke o pojavu noric in cepilnem statusu. Učencem, cepljenim z enim odmerkom cepiva, ki niso preboleli noric, je bilo ponujeno cepljenje z drugim odmerkom cepiva. Primerjali so zaščitno učinkovitost cepljenja z dvema odmerkoma cepiva v primerjavi z enim. Od 286 učencev, ki so bili vključeni v analizo, jih je 187 (65 %) prejelo dva odmerka cepiva. Stopnja obolevnosti je bila 9/187 (5 %) med cepljenimi z dvema odmerkoma,

43/99 (43 %) med cepljenimi z enim odmerkom in 5/6 (83 %) med necepljenimi. Pri izpostavljenih učencih je bilo cepljenje z dvema odmerkoma cepiva značilno povezano z nižjo incidenco noric (prilagojeno razmerje tveganja 0,24; 95 % IZ: 0,10–0,56). Prilagojena učinkovitost cepljenja z dvema odmerkoma cepiva je bila 76 % (95 % IZ: 44–90 %) za klinično potrjene norice. Učenci, cepljeni z dvema odmerkoma cepiva, so poročali o blažji bolezni v primerjavi z učenci, ki so bili cepljeni z enim odmerkom cepiva ali necepljenimi. Pred kratkim so bili objavljeni sklepi preiskav sedmih izbruhov noric v Nemčiji, ki so potekali v letih 2008 in 2009 v vrtcih v Berlinu in Potsdamu (21). Podatke o pojavu noric, potrjenih na osnovi klinične slike, in cepilnem statusu so pridobili s pomočjo vprašalnikov. V preiskave izbruhov je bilo vključenih 1.084 otrok; med 631 otroki s podatkom o cepljenju je precepljenost z enim ali dvema odmerkoma cepiva znašala 62 %. V končno analizo učinkovitosti cepljenja proti noricam je bilo vključenih 352 otrok. Učinkovitost cepljenja z enim odmerkom je bila 61 % (95 % IZ: 44–73 %) in značilno nižja od učinkovitosti cepljenja z dvema odmerkoma cepiva, ki je znašala 95 % (95 % IZ: 79–99 %).

3.4 Modeli

Učinkovitost cepljenja proti noricam se proučuje tudi z uporabo različnih matematičnih modelov. Z modeli poskušajo predvideti mogoč vpliv univerzalnega cepljenja z enim odmerkom v primerjavi s cepljenjem z dvema odmerkoma na pojavnost bolezni v populaciji. Do zdaj sta bili objavljeni samo dve takšni raziskavi. Kanadski raziskovalci so proučevali dolgoročen mogoč vpliv univerzalnega cepljenja z enim ali dvema odmerkoma na incidenco noric in pasavca (22). Razvili so deterministični realistični starostno-strukturirani model, s katerim so prikazali, da bi se ob 90-odstotni precepljenosti z enim odmerkom cepiva število primerov noric zmanjšalo za 64 % (95 % IZ: 14–96 %), pasavca pa za 5 % (95 % IZ: -2–22 %). Če bi dodali še drugi odmerek cepiva proti noricam, bi se število primerov noric znižalo še za dodatnih 22 % (95 % IZ: 0–82 %), pasavca pa za 6 % (95 % IZ: 0–14 %). Podoben matematičen model so uporabili v Avstraliji (23). Ugotovili so, da bi se ob visokem deležu precepljenih z dvema odmerkoma cepiva število primerov noric zmanjšalo na 5 % glede na stanje pred uvedbo cepljenja, po cepljenju z enim odmerkom pa na 13 %. S pomočjo modela so ugotovili, da se učinkovitost cepljenja proti noricam s časom znižuje – po cepljenju z enim odmerkom bistveno hitreje kot po cepljenju z dvema odmerkoma.

4 RAZPRAVA

Z načrtnim pregledom objavljenih študij smo želeli ugotoviti, ali obstaja dovolj dokazov o učinkovitosti, da je smiselno cepljenje otrok proti noricam z dvema odmerkoma cepiva. Poleg dokazov predkliničnih raziskav, ki kažejo, da je cepljenje z dodatnim odmerkom bolj imunogeno, smo navedeno želeli podpreti še z dokazi o učinkovitosti v populaciji in pod pogoji uporabe v vsakdanji klinični praksi. Ugotovili smo, da je objavljenih raziskav o učinkovitost cepljenja proti noricam z dvema odmerkoma sorazmerno malo. Problem so proučevali v državah, v katerih je cepljenje proti noricam del univerzalnega cepilnega programa (predvsem ZDA in Nemčija) in imajo tako največ izkušenj (17–23). Kuter in sodelavci so učinkovitost z dvema odmerkoma cepiva začel raziskovati že v 90. letih prejšnjega stoletja, preostale raziskave pa so bile objavljene po letu 2009 (17). Raziskave, ki so proučevale učinkovitost dveh odmerkov cepiva proti noricam, lahko z metodološkega vidika razvrstimo na randomizirane raziskave, raziskave primerov s kontrolami in preiskave izbruhov (retrospektivne kohortne raziskave). Dve raziskavi sta proučevali učinkovitost cepljenja z dvema odmerkoma cepiva s pomočjo matematičnega modeliranja (22, 23).

V randomizirani raziskavi se je cepljenje z dvema odmerkoma cepiva pokazalo za značilno bolj učinkovito kot cepljenje z enim odmerkom (17). Prav tako se je v raziskavi primerov s kontrolami izkazalo, da so bili obeti za pojav noric za 95 % nižji med cepljenimi z dvema odmerkoma v primerjavi s cepljenimi z enim odmerkom (18). Od treh preiskav izbruhov noric, v katerih so proučevali učinkovitost cepljenja z dvema odmerkoma cepiva, prva preiskava (Arkansas) ni pokazala bistvene razlike v učinkovitosti med otroki, ki so bili cepljeni z enim ali dvema odmerkoma (19). V raziskavi izbruha v Pensilvaniji pa se je cepljenje z dodatnim odmerkom izkazalo kot zelo učinkovita intervencija, saj je znatno znižala incidenco noric med izpostavljenimi učenci (20). Do podobnih ugotovitev so prišli tudi pri proučevanju izbruhov noric v Nemčiji; učinkovitost cepljenja z dvema odmerkoma cepiva je bila značilno višja od cepljenja z enim odmerkom (21). Rezultati matematičnega modeliranja v Kanadi in Avstraliji kažejo, da naj bi uvedba drugega odmerka cepiva dolgoročno še dodatno znižala število primerov noric in pasavca (22, 23).

Omejitev tega pregleda je, da smo pri iskanju relevantnih raziskav izbrali le bazo PubMed. PubMed je ena izmed najpomembnejših zbirk člankov, saj obsega več kot 20 milijonov navedb biomedicinske literature iz

baze Medline, bioznanstvenih revij in iz spletnih knjig. Kljub temu pa obstaja možnost, da kakšna raziskava v pregledu ni bila zajeta, ker v tej bazi ni zavedena ali pa ni zavedena s ključnimi besedami, ki so bile uporabljene pri iskanju. Pri relevantnih raziskavah smo pregledali tudi ključne reference, vendar dodatnih raziskav s tem nismo uspeli zajeti. Omejitvi tega pregleda sta tudi, da smo upoštevali le raziskave, ki so bile objavljene v angleškem jeziku in da smo se pri odločitvi o vključitvi opirali najprej na naslov potem pa še na izvleček raziskave, ne pa na članke v celoti.

Ob pregledu metodologije relevantnih raziskav, ki smo jih vključili v pregled, smo ugotovili, da je bila do zdaj objavljena le ena randomizirana raziskava, ki je bila kontrolirana in je jasno pokazala, da se je cepljenje z dvema odmerkoma cepiva izkazalo značilno bolj učinkovito kot cepljenje z enim odmerkom (17). Večja učinkovitost cepljenja z dvema odmerkoma je bila po vsej verjetnosti povezana z dejstvom, da je skoraj 100 % otrok, cepljenih z dvema odmerkoma cepiva, doseglo titer protiteles več kot 5 gp ELISA enot/ml, ki velja za zaščitnega in dobro korelira z učinkovitostjo cepljenja. Poleg tega pa je cepljenje z drugim odmerkom še dodatno zmanjšalo število sprejemljivih oseb, ki niso razvile zaščite po cepljenju s prvim odmerkom.

Druga kontrolirana raziskava je pokazala podobne rezultate in je bila tudi edina do zdaj objavljena raziskava primerov s kontrolami (18). V to raziskavo je bilo vključenih sorazmerno majhno število primerov, zato je bila statistična moč pri ocenjevanju učinkovitosti cepljenja z enim odmerkom majhna, interval zaupanja pa širok. Kljub temu pa so bili obeti za norice po cepljenju z dvema odmerkoma značilno nižji kot po cepljenju z enim odmerkom. Ta raziskava je bila tudi edina, v kateri so učinkovitost cepiva ocenjevali le za laboratorijsko in ne tudi klinično potrjene norice. To pa rezultatov te raziskave ne razlikuje bistveno od drugih, saj so klinično potrjene norice jasna entiteta in je možnost za napačno diagnozo majhna.

V treh raziskavah so proučevali učinkovitost cepljenja z dvema odmerkoma cepiva ob epidemiološki preiskavi izbruhov noric (19–21). Izbruhi so lahko odlično okolje za proučevanje učinkovitosti cepljenja, čeprav niso kontrolirane raziskave. Ob izbruhu virus VZV intenzivno kroži, stopnja obolevanja je visoka, zato je izpostavljenost enaka za cepljene in necepljene otroke, kar pa je zelo pomemben pogoj, če hočemo proučevati učinkovitost cepljenja (1, 2). Glavni namen preiskave izbruhov je odgovoriti na vprašanje, zakaj je sploh prišlo do izbruha (24). Pri boleznih, ki jih preprečujemo s cepljenjem, tako preiskujemo, ali gre za prenizko precepljenost ali neodzivnost na cepljenje

(nižja učinkovitost cepljenja kot pričakovano) ali pa gre hkrati za oba vzroka. Preiskave izbruhov so lahko pristranske v smeri nižjih ocen učinkovitosti cepljenja. Izbruhi, ki nakazujejo, da so posledica neodzivnosti na cepljenje namreč, vzbudijo večjo pozornost na področju javnega zdravja, zato pa obstaja tudi večja možnost, da bodo ustrezno raziskani.

Objavljeni sta bili tudi dve raziskavi, ki za proučevanje učinkovitosti cepljenja proti noricam uporabljata matematično modeliranje (22, 23). V zadnjih letih je matematično modeliranje postalo pomemben element z dokazi podprtega javnega zdravja, uporablja se pri preiskovanju pomembnih javnozdravstvenih problemov, kot so: pandemija gripe, SARS in rezistenca mikroorganizmov na antibiotike (25, 26). Kljub temu pa mnenja glede uporabe te metodologije v bioznanosti in proučevanju dinamike nalezljivih bolezni ostajajo deljena (27). Mogoče tudi zato, ker so za strokovnjake, ki se s temi zapletenimi metodami neposredno ne ukvarjajo, težko razumljive.

Cepljenje proti noricam je dober primer, da zelo visoke imunogenosti cepiva ne moremo vedno enačiti z učinkovitostjo cepljenja v populaciji v dejanskih razmerah. Izkazalo se je namreč, da je pri imunski obrambi proti VZV poleg protiteles pomembna tudi celično posredovana imunost, vendar pa je odgovor celične imunosti za zdaj tehnično še težko meriti. Na odgovor imunskega sistema na cepivo se tako sklepa na osnovi koncentracije specifičnih protiteles proti povzročitelju. V prvih kliničnih študijah so osebe veljale za zaščitene, če je prišlo do serokonverzije in so se v 4–6 tednih po cepljenju pojavila zaščitna protitelesa ne glede na njihovo koncentracijo. Stopnja serokonverzije je pri otrocih, mlajših od 13 let, 96–98 % po enem odmerku cepiva (28). Pozneje se je izkazalo, da je koncentracija specifičnih protiteles pomembna in da dobro korelira z zaščito pred boleznijo. Titre specifičnih protiteles se določa z glikoproteinskim testom ELISA (gp-ELISA) in pokazalo se je, da se pri otrocih, ki imajo titre višje od 5 enot/ml, značilno zmanjša tveganje, da zbolijo za noricami v primerjavi s tistimi z nižjimi titri. Ta vrednost tako velja za zaščitno, ki pa jo po cepljenju z enim odmerkom cepiva doseže le 86 % otrok (29). Tako lahko kar pri 24 % cepljenih otrok z enim odmerkom cepiva govorimo o primarni odpovedi cepljenja. K slabši učinkovitosti cepljenja z enim odmerkom cepiva pa poleg primarne odpovedi cepljenja prispeva tudi sekundarna, saj se je pokazalo, da se s časom, ki je minil po cepljenju, tveganje za zbolevanje povečuje, kar pomeni, da imunost izzveneva s časom. V raziskavi, v kateri so 10 let aktivno spremljali 350.000 cepljenih posameznikov, se je izkazalo, da se letna incidenčna

stopnja noric povečuje s časom, najnižja je bila 1 leto po cepljenju, 5 let po cepljenju se je zvišala in je bila najvišja 9 let po cepljenju (30).

Cepljenje z dvema odmerkoma cepiva proti noricam se kaže bolj imunogeno kot cepljenje z enim odmerkom, tudi če se uporablja kombinirana cepiva. V raziskavi Shinefielda in sodelavcev se je pokazalo, da je po cepljenju z enim odmerkom štirivalentnega cepiva proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam 91,2 % otrok doseglo zaščitni titer protiteles proti noricam, po cepljenju z dvema odmerkoma pa kar 99,2 %. V drugem primeru so bile izmerjene koncentracije specifičnih protiteles bistveno višje. Tako je možnost za primarno odpoved cepljenja bistveno nižja. V tej raziskavi so kontrolno skupino cepili z monovalentnim cepivom, zato so lahko pokazali tudi, da sta imunogenost in varnostni profil med monovalentnim in štirivalentnim cepivom primerljiva (31).

Iz pregleda je razvidno, da so nekateri podatki o učinkovitosti cepljenja proti noricam z dvema odmerkoma že na voljo, kljub temu pa bo treba tudi v prihodnje skrbno spremljati učinkovitost cepljenja v realnih okoliščinah, posebej še mogočo sekundarno odpoved cepljenja, ki bi se utegnila pokazati s časom.

5 ZAKLJUČKI

Maloštevilne raziskave kažejo, da je cepljenje z dvema odmerkoma cepiva proti noricam pri otrocih učinkovitejše od cepljenja z enim odmerkom. Zato je treba tudi pri nas otrokom, za katere je to cepljenje priporočeno, in drugim, ki želijo zaščito proti noricam, priporočiti cepljenje z dvema odmerkoma, posebej ker je možnost okužbe zaradi še vedno intenzivnega kroženja VZV pri sprejemljivih osebah precejšnja.

Literatura

1. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006; 368: 1365-76.
2. Gershon AA, Takahashi M, Seward JF. Varicella vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, editors. *Vaccines* (4th ed.). Philadelphia: WB Saunders, 2004: 783–823.
3. Takahashi M, Okuno Y, Otsuka T, Osame J, Takamizawa A. Development of a live attenuated varicella vaccine. *Biken J* 1975; 18: 25–33.
4. Wutzler P, Knuf M, Liese J. Varicella: efficacy of two-dose vaccination in childhood. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 567-72.
5. World Health Organization: The WHO position paper on varicella vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1998; 73: 241-8.
6. Bonanni P, Breuer J, Gershon A, Gershon M, Hryniewicz W, Papaevangelou V. et al. Varicella vaccination in Europe - taking the practical approach. *BMC Med* 2009; 7: 26.
7. Ministrstvo za zdravje RS. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2011. Pridobljeno 15.3.2012 s spletne strani: <http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/>

- pravilniki/2011_objavljeni_v_UL/program_cepljenja_2011_okt_2011.pdf
8. Grose C. Varicella vaccination of children in the United States: assessment after the first decade 1995-2005. *J Clin Virol* 2005; 33: 89-98.
 9. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of varicella: recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule. *Pediatrics* 2007; 120: 221-31.
 10. Lopez AS, Guris D, Zimmerman L, Gladden L, Moore T, Haselow DT. et al. One dose of varicella vaccine does not prevent school outbreaks: is it time for a second dose? *Pediatrics* 2006; 117: 1070-7.
 11. Seward JF, Marin M, Vázquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: a review. *J Infect Dis* 2008; 197 (Suppl 2): 82-9.
 12. Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics* 2008; 122: 744-51.
 13. Bayer O, Heininger U, Heiligensetzer C, von Kries R. Metaanalysis of vaccine effectiveness in varicella outbreaks. *Vaccine* 2007; 25: 6655-60.
 14. Höhle M, Siedler A, Bader HM, Ludwig M, Heininger U, von Kries R. Assessment of varicella vaccine effectiveness in Germany: a time-series approach. *Epidemiol Infect* 2010; 1-10.
 15. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Varicella Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56: 1-48.
 16. Wiese-Posselt M, Hellenbrand W. Changes to the varicella and pertussis immunisation schedule in Germany 2009: background, rationale and implementation. *Euro Surveill* 2010; 15: 19548.
 17. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B. et al. Study Group for Varivax. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 132-7.
 18. Shapiro ED, Vazquez M, Esposito D, Holabird N, Steinberg SP, Dziura J. et al. Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children. *J Infect Dis* 2011; 203: 312-5.
 19. Gould PL, Leung J, Scott C, Schmid DS, Deng H, Lopez A. et al. An outbreak of varicella in elementary school children with two-dose varicella vaccine recipients--Arkansas, 2006. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 678-81.
 20. Nguyen MD, Perella D, Watson B, Marin M, Renwick M, Spain CV. Incremental effectiveness of second dose varicella vaccination for outbreak control at an elementary school in Philadelphia, Pennsylvania, 2006. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 685-9.
 21. Spackova M, Wiese-Posselt M, Dehnert M, Matysiak-Klose D, Heininger U, Siedler A. Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day-care centres. *Vaccine* 2010; 28: 686-91.
 22. Brisson M, Melkanyan G, Drolet M, De Serres G, Thibeault R, De Wals P. Modeling the impact of one- and two-dose varicella vaccination on the epidemiology of varicella and zoster. *Vaccine* 2010; 28: 3385-97.
 23. Gao Z, Gidding HF, Wood JG, MacIntyre CR. Modelling the impact of one-dose vs. two-dose vaccination regimens on the epidemiology of varicella zoster virus in Australia. *Epidemiol Infect* 2010; 138: 457-68.
 24. Fine PE, Zell ER. Outbreaks in highly vaccinated populations: implications for studies of vaccine performance. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 77-90.
 25. Louz D, Bergmans HE, Loos BP, Hoebe RC. Emergence of viral diseases: mathematical modeling as a tool for infection control, policy and decision making. *Crit Rev Microbiol* 2010; 36: 195-211.
 26. Temime L, Hejblum G, Setbon M, Valleron AJ. The rising impact of mathematical modelling in epidemiology: antibiotic resistance research as a case study. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 289-98.
 27. Levin SA, Grenfell B, Hastings A, Perelson AS. Mathematical and computational challenges in population biology and ecosystems science. *Science* 1997; 275: 334-43.
 28. Arvin A, Gershon A. Control of varicella: why is a two-dose schedule necessary? *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 475-6.
 29. Li S, Chan IS, Matthews H et al.: Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 337-42.
 30. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, Civen R, Guris D, Mascola L, Seward JF. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 2007; 356: 1121-9.
 31. Shinefield H, Black S, Digilio L, Reisinger K, Blatter M, Gress JO. et al. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 665-9.