Kolektívna imunita – mýty a fakty

©2011-2019 Mgr. Peter Tuhársky
Iniciatíva pre uvedomenie si rizík očkovania, o.z.
rizikaockovania.sk

Upozornenie: Tento informatívny materiál je vyjadrením názoru autora a nesmie sa považovať za lekárske odporúčanie. Rozhodnutia týkajúce sa zdravia konzultujte so svojím lekárom. Autor si uvedomuje obmedzenosť svojho poznania a článok je myslený ako otvorená polemika, ako hľadanie, nie ako jediná pravda, preto privíta pripomienky a doplňujúce informácie. Uvedené názvy môžu byť ochrannými známkami ich oprávnených držiteľov.

Abstrakt / Abstract

Hypotéza o tom, že zaočkovanie väčšiny obyvateľstva zabráni šíreniu ochorenia, sa často používa na zdôvodnenie povinného očkovania. V článku sa pokúsime najprv položiť podstatné otázky a všeobecné kritériá, ktoré musí vakcína spĺňať, aby zabezpečila kolektívnu imunitu. Potom budeme na základe publikovaného vedeckého výskumu a ďalších dostupných informácií analyzovať skutočné možnosti jednotlivých povinných vakcín v zabezpečení kolektívnej imunity. Pozrieme sa aj na etickú stránku problematiky.

The hypothesis about ability of vaccines to prevent spread of diseases providing the majority of population is vaccinated, is often being used to justify the compulsory vaccination. This paper aims to formulate important questions and general criteria necessary for vaccine to fulfill in order to provide herd immunity. Then we will use available scientific research publications in the analysis of the vaccines in compulsory schedule by the means of their capabilities in providing herd immunity. Later we will address the ethical ground of the debate.

Obsah

1. Vedecká opodstatnenosť.....1
1.1. Definícia cieľov.....1
1.2. Nutné podmienky kolektívnej imunity.....2
2. Živé bakteriálne vakcíny.....6
2.1. Tuberkulóza.....6
3. Toxoidové vakcíny.....6
3.1. Záškrt.....6
3.2. Tetanus.....8
3.3. Čierny kašeľ.....8
4. Vírusové vakcíny rôzne.....17
4.1. Polio.....17
4.2. Hepatitída A.....24
4.3. Hepatitída B.....25
5. Živé vírusové vakcíny.....26
5.1. Osýpky.....26
5.2. Mumps.....30
5.3. Rubeola.....32
6. Konjugované vakcíny.....35
6.1. Pneumokoky.....35
6.2. Hemofilus B.....41
6.3. Meningokoky.....42
6.4. Zhrnutie o konjugovaných vakcínach.....42
7. Etické problémy.....44
7.1. História etických súvislostí.....45
8. Záver.....46
9. Zdroje.....46

1. Vedecká opodstatnenosť

1.1. Definícia cieľov

Kolektívna imunita je často používaný no vágny pojem, pretože má viacero používaných významov. Dá sa napr. chápať ako podiel imúnnych ľudí v populácii, alebo ako vzorec odolnosti chrániaci populáciu pred infekciou. V súčasnosti sa pojem často vzťahuje na snahy o zníženie rizika zraniteľných osôb pomocou odolnosti osôb v ich blízkosti,[556] kde je očkovanie automaticky považované za vhodný, ba nenahraditeľný nástroj.[590] Prvým krokom rozpravy by preto mal byť pokus o definíciu cieľov. Od toho sa totiž odvíjajú parametre akéhokoľvek uvažovaného modelu a v ko-

nečnom dôsledku aj nároky na vakcínu, očkovacie schémy a zaočkovanosť populácie. Akú "kolektívu imunitu" resp. aký cieľ chceme plošným očkovaním dosiahnuť?

1. Ochranu zraniteľných jedincov pred nákazou?
2. Ochranu populácie pred vznikom epidémií?
3. Eradikáciu ochorenia?

Cítime, že tieto a ďalšie možné ciele sú síce podobné, môžu sa prelínať, ale nie sú totožné. Ciele kolektívnej imunity by mali byť stanovené jednoznačne a pre každé jednotlivé ochorenie zvlášť, s ohľadom na jeho charakteristiky.

Zdravotnícke autority uvádzajú ciele celkom svojvoľne a náhodne, ako sa to v danej súvislosti hodí, a zamieňajú ich navzájom. Tristné je potom uvádzanie kolektívnej imunity v súvislosti s ochoreniami, kde je principiálne vylúčená (napr. tetanus). Táto práca je preto predovšetkým reakciou na propagovanú populárnu dogmu, že "*je potrebné udržať preočkovanosť populácie 95%, čo zaručuje kolektívnu imunitu a zabraňuje rýchlemu a hromadnému šíreniu chorôb*".[375] [590]

1.2. Nutné podmienky kolektívnej imunity

Hypotéza o kolektívnej imunite vznikla na základe pozorovania imunity vznikajúcej po prekonaní prirodzeného ochorenia a optimisticky bola vztiahnutá aj na očkovanie. Je však takýto myšlienkový krok opodstatnený? Môže očkovanie navodiť kolektívnu imunitu?

Odpoveď nie je taká jednoduchá a priamočiaro priaznivá. Po stránke matematickej teórie je problematika pomerne dobre sformulovaná,[556][557] avšak reálne vlastnosti ochorení a najmä reálne parametre vakcín sú veľmi ďaleko od dokonalých predpokladov matematických modelov.*

Hoci sa verejnosti často podsúva dogma, že stačí zaočkovať veľkú časť populácie a kolektívna imunita je automaticky zaručená, v skutočnosti je zaočkovanosť populácie iba jednou z niekoľkých podmienok. Skúsme si ich sformulovať vo všeobecnej rovine, bez podrobností konkrétnych vakcín, na základe elementárnej logiky; na to, aby vakcína mohla vyvolať kolektívnu imunitu, musela by dokázať:

1. spoľahlivo vyvolať imunitu,
2. nielen voči klinickému ochoreniu, ale aj voči nakazeniu
3. a proti nákazlivosti,
4. u drvivej väčšiny populácie,
5. na celý život,
6. kvalitatívne porovnateľnú s prirodzenou imunitou.

To sú len niektoré predpoklady, ale všetky sú dôležité. Vidíme, že pri propagácii očkovania sa kladie dôraz len na bod 4, aj to len z jeho časti, a ostatné predpoklady sa úplne ingorujú a zamlčujú.

Skúsme si rozobrať jednotlivé podmienky; niektoré v skutočnosti predstavujú celú skupinu podmienok.

Účinnosť

Aby vakcína *"1,* ***spoľahlivo vyvolala imunitu****"*, musí byť predovšetkým veľmi účinná – musí zabezpečiť, že drvivá väčšina očkovaných imunitu získa, inými slovami, že iba zanedbateľne malá časť očkovaných si imunitu nevytvorí. Hovoríme teda o účinnosti vakcíny, a už tu narážame na veľké odlišnosti medzi predstavou a realitou – predstavy sa často pohybujú tesne pod 100%, no skutočnosť sa pohybuje niekde medzi 70-98% u súčasných vakcín a 30-98% ak počítame aj vakcíny používané v minulosti. Musíme uvažovať aj ďalšie faktory, ku ktorým sa vrátime neskôr. Celkom prvá otázka teda znie: **vznikne kolektívna imunita, ak zaočkujeme 95% populácie vakcínou, ktorej účinnosť dosahuje 70%?** Prečo sa všade uvádza potrebná zaočkovanosť "95%" bez ohľadu na to, o akej vakcíne je reč a aká je jej účinnosť? Už z tohto jednoduchého faktu je zrejmý istý schématizmus a/alebo dogmatizmus v chápaní a presadzovaní kolektívnej imunity.

Hneď druhou otázkou v poradí by malo byť: A čo si vlastne máme predstaviť pod pojmom "*účinnosť*"? Rozmeňme si teda trochu podmienky účinnosti *"2,* ***nielen voči klinickému ochoreniu, ale aj voči nakazeniu****"* a *"3,* ***proti nákazlivosti****"*. Účinnosť totiž treba rozlišovať v najmenej 7 rovinách:

- tvorba protilátok
- ochrana voči komplikáciám ochorenia
- ochrana voči typickému klinickému ochoreniu
- ochrana voči ochoreniu (každej jeho forme)
- ochrana voči akútnemu nakazeniu (infekcii)
- ochrana voči akútnej nákazlivosti
- ochrana voči chronickému nosičstvu.

Laická a žiaľ často i odborná verejnosť tieto roviny absolútne ignoruje a **predpokladá, že *"zaočkovaný = chránený". Toto je od základu chybné ponímanie.*** Treba si uvedomiť, že celý vývoj vakcíny je od

*Aby som predišiel prípadným pohoršeniam čitateľov nad zaradením štúdie Chakrabarti *et al*, dopĺňam vysvetlenie. Tento model šírenia počítačových vírusov som zaradil jednak pre zaujímavosť, ako sa obdobné matematické problémy a modely rozvíjajú v zdanlivo nesúvisiacich oblastiach, a tiež pre dôkladných čitateľov ako naznačenie myšlienky, že kolektívna imunita z očkovania ľudskej populácie je v podstate tiež virtuálnym pojmom; aj ona dobre funguje zatiaľ len v počítači. Práve jedinečnosť živých ľudských bytostí, zložitosť problematiky jednotlivých ochorení, ako aj nedostatok spoľahlivých údajov o parametroch vakcín sú tými okolnosťami, ktoré činia matematické modely kolektívnej imunity odtrhnutými od reality.

začiatku do konca podriadený klinickému cieľu *"vyvolať tvorbu protilátok"*. Vyplýva historicky z (už prekonanej[614]) protilátkovej teórie, a dodnes sa udržuje preto, lebo imunita je veľmi komplexný mechanizmus, a protilátky sú najjednoduchšie merateľným ukazovateľom (asi ako zdvihový objem motora v aute).

Z imunologického hľadiska protilátky znamenajú jediné: imunitný systém sa stretol s antigénom. Sú len pamäťovou stopou, nič viac, nič menej. Hoci v určitých podmienkach môžu podporovať likvidáciu patogénov a prácu imunitného systému, protilátky samé osebe neznamenajú odolnosť voči ochoreniu, a aj v prípadoch, keď s ochranou korelujú, hladina ktorá sa považuje za ochrannú sa nedá jednoznačne určiť konkrétnou hodnotou (hoci sa tak často prezentuje) a má skôr charakter štatistickej funkcie (krivky) závislej od rôznych faktorov, napríklad intenzity vystavenia pacienta infekcii.[614] Pri niektorých vakcínach je dávno dokázané, že protilátky ani len nekorelujú s ochranou. Podrobnosti neskôr.

Protilátky vypovedajú len o činnosti jednej zložky imunity – Th2 (humorálnej), a očkovanie ju zasahuje odlišným a dosť jednostranným spôsobom oproti skutočnému ochoreniu. Aby mohla vakcína *chrániť voči nákazlivosti*, musela by vytvoriť vhodnú povahu imunitnej odpovede. Podstatná je tu jednak *rýchlosť reakcie*, a jednak ochrana slizníc, do ktorej sa zapájajú predovšetkým protilátky IgA a IgM, a až druhotne IgG. Vakcíny však zväčša nevyvolávajú podstatnú tvorbu IgA ani IgM.[609] Imunitná odpoveď na vakcínu je výrazne determinovaná injekčným podaním, zatiaľčo infekcie prenikajú zvyčajne sliznicou a stimulujú slizničnú imunitu.

Rýchlosť reakcie imunitného systému je v niektorých prípadoch dôležitejšia než hladina protilátok. Predpokladá sa, že ochrana získaná očkovaním môže v niektorých prípadoch pretrvať aj po vyprchaní hladiny protilátok, pretože ak je nástup ochorenia pomalý (ako napr. u hepatitídy B), tak organizmus má dosť času na tu, aby znovunaštartovanie produkcie protilátok ešte stihlo zasiahnuť do priebehu ochorenia. U ochorení s rýchlejším nástupom (napr. hemofilové infekcie) je táto forma imunitnej pamäte nedostatočná. Účinnosť a trvanie účinku vakcín sa však napriek tomu hodnotí takmer výhradne podľa hladiny protilátok.

Viaceré vakcíny, najmä toxoidové, boli navrhnuté vyslovene na ochranu voči *komplikáciám ochorenia*. Vyplýva to z ich princípu činnosti a vôbec nie sú určené na ochranu voči *ochoreniu* ako takému; očkovaný človek môže ochorieť rovnako ako neočkovaný. Nespĺňajú teda základný predpoklad kolektívnej imunity.

U niektorých vakcín bola klinicky hodnotená popri protilátkach ešte *ochrana voči typickému klinickému ochoreniu*, posudzovala sa na základe diagnózy podľa klasickej prípadovej definície, ktorá bolo niekedy ešte sérologicky overená. Skúsenosti ukazujú, že od striktnosti alebo voľnosti definície ochorenia veľmi významne závisí výsledok (vypočítaná účinnosť). Ak vakcína preukázateľne chráni voči klinickému ochoreniu, treba to chápať doslovne tak, že očkovaný človek má *menšiu šancu prekonať ochorenie typickým spôsobom.*

Paradoxne, aj keby vakcína vyšla veľmi účinná v prevencii typického klinického ochorenia, stále sa môžu očkovaní nakaziť a ochorieť, dokonca pokojne aj v ešte vyššej miere než neočkovaní, ale ochorenie môže prebiehať atypickým spôsobom, ktoré nesplní diagnostické kritériá a tak sa bude chorobnosť u očkovaných javiť nižšia. Preto ak chceme hodnotiť vakcínu z hľadiska *ochrany voči ochoreniu*, je na to potrebná odlišná metodika, ktorá vôbec nie je závislá od klasickej definície konkrétneho ochorenia, a berie do úvahy aj netypické a nevýrazné priebehy ochorenia a predovšetkým sérologické dôkazy o tom, či bolo ochorenie prekonané.

V poslednom čase sa u viacerých vakcín preukázalo, že to, čo sa desaťročia považovalo za veľmi účinnú ochranu pred ochorením, bola v skutočnosti len schopnosť vakcíny *modifikovať ochorenie* tak, že sa stalo nevýrazným a nepozorovaným. Niekedy to môže byť považované za úspech vakcíny, ak je priebeh u očkovaného miernejší. Avšak je to zlý výsledok z hľadiska kolektívnej imunity. Znamená to totiž, že vakcína nezaručila *ochranu voči nakazeniu (infekcii)*. Očkovaní ľudia evidentne boli infikovaní, ale ochorenie u nich prebehlo bez klinických príznakov alebo s odlišnými príznakmi. Neboli preto izolovaní a po celý čas ochorenia nepozorovane šírili nákazu.

Preto ak má vakcína brániť prenosu ochorenia, tak očkovaný človek by mal byť *odolný voči nakazeniu;* nielenže nesmie ochorieť typickým spôsobom, ale ani netypickým alebo subklinickým spôsobom. Infekcia sa u neho vôbec nesmie rozvinúť, musí byť potlačená v zárodku, než sa stihne šíriť na okolitých ľudí.

Táto požiadavka by sa dala oslabiť, ak by už mierny či subklinický priebeh znamenal podstatné zníženie šírenia ochorenia. V tomto smere je však pre jednotlivé vakcíny len málo údajov a rôznorodá interpretácia.

Ochrana pred akútnou infekciou nie je postačujúcou podmienkou aby človek nebol nákazlivý – môže sa totiž stať nákazlivým aj bez prekonania infekcie – patogénne organizmy v menšom počte jednoducho nájdu životné podmienky v jeho tele – *kolonizujú* ho, a človek sa stane *nosičom*. Aj tomuto by mala vakcína

zabrániť. Na príklade konjugovaných vakcín (viz samostatná kapitola) vidno, že tieto kategórie – *ochorenie* vs *infekcia* vs *nosičstvo* – treba u vakcín rozlišovať, čo priznávajú aj konzervatívni odborníci. [614] Názor na schopnosť konkrétnych vakcín sa môže samozrejme rôzniť.

Niekedy sa dokonca rôznia aj faktory imunity voči týmto kategóriám, inými slovami, ani veľmi silná imunitná odozva zabezpečujúca odolnosť voči klinickému ochoreniu nezabezpečuje odolnosť voči infekcii, a naopak. Alebo, hladina protilátok môže ochrániť pred infekciou, alebo zabezpečiť prežitie v prípade infekcie, ale iba kombinácia aktivít Th1 a Th2 imunity môže zaistiť bezpríznakový priebeh ochorenia.[614]

Faktom je, že do takejto hĺbky vakcíny zvyčajne ani zďaleka nie sú skúmané, vakcína má pri uvedení na trh často deklarovanú len tvorbu protilátok, v tom lepšom prípade výrobca krátkodobo skúmal aj ochranu voči typickému ochoreniu. Výskumy ďalších rovín účinku (atypické ochorenia, infekcie, nákazlivosť) prebiehajú len veľmi pozvoľne a zvyčajne prinášajú množstvo prekvapení – celkom nečakané poznatky o tom, ako sa teórie o činnosti vakcíny rozchádzajú s realitou. Ukazuje sa, že **žiadna vakcína sa nemôže brať automaticky ako ochrana voči nákazlivosti, pokým takáto jej schopnosť nie je nespochybniteľne preukázaná**.

Hľadisko ochrany pred nákazlivosťou sme doteraz analyzovali len zo strany vakcíny. Avšak je determinovaná aj *zo strany samotného ochorenia* alebo jeho pôvodcu. Klasickým príkladom je tetanus, ktorý nie je prenosný z človeka na človeka. Ďalšími prípadmi sú ochorenia, ktoré majú prírodný rezervoár, pretože potom ani hypotetická dokonale účinná vakcína nemôže zabezpečiť kolektívnu imunitu. Príkladom je kliešťová encefalitída. Prírodný rezervoár bol už objavený aj u záškrtu, mumpsu a pravdepodobne osýpok.

Efektívna zaočkovanosť

Ďalším nosným predpokladom kolektívnej imunity je **účinný vplyv vakcíny** *"4, **u drvivej väčšiny populácie**"*; táto podmienka sa zvykne brať veľmi úzko v zmysle:

"4a, vysokým podielom zaočkovanej populácie", kde sa bežne hovorí o (svojvoľnej, vedecky nepreukázanej) méte 95%, lenže ona má ešte ďalšie rozmery, pretože účinok musí byť zaručený:

*"4b, **v celej vekovej šírke populácie**"* - deti tvoria v populácii menšinu, takže nestačí vysoká zaočkovanosť u detí, musela by byť vysoká zaočkovanosť aj u dospelých. Buď by museli byť nárazovo všetci zaočkovaní v masívnej kampani, alebo by sa muselo očkovať (a pravidelne preočkovávať) historicky dostatočne dlho, aby boli postupne zaočkovaní pokiaľ možno všetci. Treba podotknúť, že väčšina súčasných detských vakcín sa začala používať pomerne nedávno, a preto z hľadiska celkovej populácie nielenže nikdy nebolo zaočkovaných 95%, ale niekedy ani len 10% populácie. Inými slovami, dospelí neboli očkovaní všetkými vakcínami akými sa očkujú dnešné deti.

*"4c, **v každej jednotlivej vekovej skupine**"* - je mnoho príkladov, kedy tá istá vakcína má diametrálne odlišné účinky u dieťaťa, u dospelého a u dôchodcu. Z tohto dôvodu zvyknú mať vakcíny "dospelé" a "detské" verzie a postupne sa objavujú aj verzie "pre seniorov".

*"4d, **vo všetkých minulých aj súčasných verziách vakcíny**"* - ak bola populácia historicky očkovaná rôznymi vakcínami, všetky z nich by museli mať vysokú účinnosť, inak by ostali veľké skupiny nechránených aj v prípade vysokého percenta zaočkovanosti. Príkladmi diametrálnych zmien v použitých vakcínach sú polio, čierny kašeľ, mumps a pneumokoky.

*"4e, **vo všetkých minulých aj súčasných verziách očkovacích schém**"* - očkovacie schémy sa často upravujú pretože sa zistí, že je potrebný iný počet dávok alebo v iných časových rozpätiach, aby sa dosiahla požadovaná účinnosť vakcíny. Ak by niektorá minulá očkovacia schéma bola neoptimálna, tak by znehodnocovala účinnosť vakcíny aj pri vysokej zaočkovanosti.

*"4f, **vo všetkých používaných kombináciách s inými vakcínami**"* - zväčšovanie rozsahu očkovacích programov prináša kombinovanie viacerých vakcín v jeden deň alebo dokonca v jednej injekcii. Vakcíny sa navzájom ovplyvňujú – účinnosť niektorých sa pri súbežnom podaní posliňuje, častejšie však oslabuje. Dopad by mal byť vyhodnocovaný z dlhodobého pohľadu.

Trvanie účinku

Vakcína musí buď vďaka veľkej dĺžke svojho účinku, alebo vhodnou očkovacou schémou (častými preočkovaniami), zabezpečiť imunitu *"5, **po celý život**"*. Na tento faktor sa často zabúda. Každá vakcína má totiž svoje obmedzené trvanie účinku, ktoré je veľmi rôzne, cca od 3 do 25 rokov. Aby mohla fungovať kolektívna imunita, musela by byť celá populácia pravidelne preočkovávaná tak, aby zostala po celú dobu života chránená.

Prax je iná. Očkovacie programy sa zaoberajú takmer výhradne očkovaním malých detí. Väčšina vakcín výrazne stráca účinnosť ešte pred pubertou, takže dospelú populáciu nemôžeme považovať za chránenú ani v prípade, že všetci boli v detstve očkovaní, t.j. ani pri zaočkovanosti 100%! Aby sme mohli rozlíšiť podiel skutočne chránenej populácie (tzv. *efektívnu zaočkovanosť*), musíme zistiť, **aká časť populácie** je ešte ***v ochrannej dobe vakcíny***. Na

Slovensku je napr. veľmi vysoká zaočkovanosť voči čiernemu kašľu, možno aj blízko 95% vrátane dospelých a seniorov, ale keďže účinok vakcíny vyprchá po 3-5 rokoch, a dospelá populácia sa nepreočkováva, efektívna zaočkovanosť populácie je možno okolo 5%. Podrobnosti ďalej.

Treba vziať do úvahy, že úbytok ochrany nie je skokový – nefunguje to tak, že by bol očkovaný po celú dobu dokonale chránený, a potom po uplynutí "lehoty" ochrana zrazu zmizla. V skutočnosti je "ochrana" len štatistická veličina, ktorá vyjadruje, u koľkých (%) očkovaných ešte vakcína spĺňa svoje klinické ciele. Hovoríme vlastne o veličine *účinnosti vakcíny* (viz bod 1), ktorá sa uvádza na základe merania krátko po očkovaní, potrebujeme jej však dať aj *časový rozmer* – zaoberať sa otázkou, *ako rýchlo po očkovaní klesá*. Ak by mala vakcína účinnosť napr. 70% a potom si ju udržala ďalších 10 rokov, tak by bola paradoxne efektívnejšia než vakcína, ktorá by mala po zaočkovaní účinnosť 95% no stratila z nej 50% za 2 roky.

V zmysle rýchlosti poklesu účinnosti si môžeme stanoviť kritériá: aký podiel chránenej populácie požadujeme? Stačí pre kolektívnu imunitu účinnosť 70%, kam vakcína klesne do 3 rokov po ostatnom očkovaní, alebo je potrebných 80%, kam klesne po 2 rokoch? To je dôležitá otázka pre stanovenie *očkovacej schémy*. Ak je podiel chránenej populácie napr. 60% po 3 rokoch od poslednej dávky vakcíny, tak preočkovanie každých 5 rokov nemôže zabezpečiť požadovanú *efektívnu zaočkovanosť*.

Vakcína musí zabezpečiť obnovu účinnosti *"5c, po ľubovoľnom počte preočkovaní"* - ak by sa stanovili efektívne celoživotné očkovacie schémy, muselo by sa preukázať, že vakcína je v takýchto schémach schopná zabezpečiť požadovanú účinnosť aj po mnohonásobných preočkovaniach. U niektorých vakcín sa už ukázal klesajúci účinok ďalších preočkovaní.

Vakcína musí udržovať imunitu *"5d, nezávisle od cirkulácie pôvodcu ochorenia"*. Vyzerá to samozrejme, no je to v protiklade s prirodzenou imunitou, ktorá je po celý život posilňovaná práve opakovaným kontaktom s chorými. Ak by vakcína reálne zabezpečovala kolektívnu imunitu, tak by musela skôr či neskôr čeliť dôsledkom svojej účinnosti a paradoxne udržať imunitu aj *napriek* nižšiemu kontaktu s chorými. To sa môže paradoxne ukázať ako najťažšia úloha.

Faktom je, že dlhodobá účinnosť vakcín, ani parametre celoživotného preočkovania, sa väčšinou vedecky neskúmajú. Objavujú sa až postupne, mnoho desaťročí po uvedení vakcíny na trh, a nepoužívajú sa pritom spoľahlivo preukazné vedecké metódy. Lenže ak nevieme preukázať, že vakcínou je vôbec možné zabezpečiť efektívnu zaočkovanosť, tak celá snaha o kolektívnu imunitu je v podstate verejným experimentom.

Kvalita účinku

Spomeňme ešte podmienku vyvolania imunity *"6, **kvalitatívne porovnateľnej s prirodzenou imunitou**"*. Znamená to najmä *"6a, proti všetkým sérotypom a kmeňom pôvodcu ochorenia"* - ak napr. imunitná odozva po očkovaní zabezpečuje ochranu len proti polovici kmeňov vírusu osýpok, tak druhá polovica sa môže nerušene šíriť a kolektívna imunita nehrozí, bez ohľadu na to, koľko ľudí a koľkokrát zaočkujeme.

Môžeme tiež hovoriť o *"6b, poskytovaní ochrany deťom skrze imunitu matiek"* čo je zaručené v prípade prirodzeného prekonania ochorenia, no nie po očkovaní. Týmto sa vlastne malé deti (u očkovaných matiek) presúvajú z kategórie "chránených" do kategórie "nechránených". Model kolektívnej imunity musí počítať s tým, že vedie k vzniku novej zraniteľnej skupiny, ktorá je potom ešte viac závislá od úspechu či neúspechu kolektívnej imunity.

Zhrnutie

Kým prekonanie ochorenia vyvoláva efektívnu a zvyčajne celoživotnú imunitu, posilňovanú ďalším kontaktom s ochorením, očkovanie vyvoláva zvyčajne len nedokonalú, jednostrannú imunitnú reakciu – tvorbu protilátok, ktoré sú zvyčajne typovo obmedzené (IgG a IgE) a niekedy aj menšej kvality než po prekonaní prirodzeného ochorenia, a vydržia len niekoľko rokov po očkovaní. Samotné protilátky nezaručujú imunitu voči ochoreniu a už vôbec nie voči nakazeniu či šíreniu nákazy, ako si u jednotlivých vakcín ukážeme.

Okrem dočasnej a obmedzenej imunity po očkovaní musíme počítať aj s nedokonalou účinnosťou vakcíny: časť očkovaných si nevyvinie žiadnu, alebo len slabú reakciu. Nazývajú sa *"non-responders"* čiže "neodpovedajúci" a tvoria rôzny podiel u jednotlivých vakcín, typicky však 5-15%. Podiel očkovaním "chránenej" populácie navyše rýchlo klesá s odstupom niekoľkých rokov od ostatného preočkovania, a tento fakt nebýva zohľadnený v očkovacích schémach.

Nový pojem "zakukľovanie" prezentuje hypotézu, že očkovaním blízkych príbuzných je možné chrániť zraniteľné deti. Ide teda opäť o variantu hypotézy kolektívnej imunity. Napriek "módnosti" pojmu a jeho propagácii úradmi, na podporu tejto hypotézy chýbajú vedecké dôkazy.[293]

Je tu ešte zaujímavá otázka: sme ochotní v mene kolektívnej imunity voči jednému ochoreniu tolerovať väčšie rozšírenie iného ochorenia? Táto otázka je aktu-

álna najmä v súvislosti s vakcínou proti čiernemu kašľu a konjugovanými vakcínami.

Mali by sme sa teda autorít opýtať: Pre ktorú vakcínu a ktorý zamýšľaný cieľ kolektívnej imunity teda platí citovaných "95%", a kde sú dôkazy o správnosti tohto čísla? Z komplikovanosti cieľov, podmienok a variabilných veličín, ako aj z veľkej miery neznáma, je úplne zrejmé, aké prvoplánové a naivné je šermovanie hodnotou "95%" v súvislosti s konkrétnou vakcínou, alebo ešte horšie, s očkovaním vôbec; s vedou to nemá nič spoločné.

Pozrime sa teda na parametre jednotlivých vakcín a ich možnosti v rámci teórie kolektívnej imunity.

2. Živé bakteriálne vakcíny

2.1. Tuberkulóza

Podľa viacerých kontrolovaných štúdií, BCG vakcína nedokáže vyvolať imunitu voči ochoreniu.[7-10] Tento poznatok je plne v súlade s ďalšími poznatkami:

1. Ani samotné prekonanie ochorenia na TBC nezanecháva imunitu.
2. Na zvládnutie tuberkulóznej infekcie je potrebná reakcia bunkovej zložky imunity (Th1), [12] ktorá je živou BCG vakcínou síce aktivovaná, no ťažko predpokladať dlhodobý vplyv, keďže ďalšie podané vakcíny ju skôr utlmujú.

Kožné testy senzitivity, ktoré sa desaťročia v rámci vedecky nepodloženej tradície používali ako meradlo ochranného účinku vakcíny, sa ukázali ako absolútne nevýpovedné.[18][12-13] BCG vakcína proti tuberkulóze sa napriek vyššieuvedených faktom stále používa v niektorých (najmä rozvojových) krajinách z toho dôvodu, lebo sa verí, že ak dôjde k nakazeniu očkovaného, tak vakcína na 75-86% zabráni ťažkým formám TBC (meningeálnej/miliárnej),[16-17] hoci pri nízkom výskyte týchto komplikácií výsledky štúdií nie sú celkom jednoznačné.[12][15] Ak existuje nejaký ochranný účinok, postupne slabne a po 10 rokoch od očkovania sa odhaduje už len na úrovni 14%.[14] Swaminathan to zhrnul nasledovne: "*Hoci je zrejmé, že vakcína neposkytuje žiadnu ochranu proti dospelým formám ochorenia, jej (ne)účinnosť proti detskej TBC, najmä ťažkým formám, nie je tak jasne preukázaná. Vďaka tejto pochybnosti môže byť vakcína stále súčasťou mnohých národných očkovacích programov*"[4]

V každom prípade, ťažké formy TBC, ktorým údajne vakcína bráni, bývajú relatívne málo infekčné, kým medzi najnákazlivejšie patria práve tie ľahké (napr. pľúcne), ktorým vakcína zabrániť nevie.[16-17]

Proti správnosti konceptu kolektívnej imunity v súvislosti s touto vakcínou svedčí aj fakt, že na nakazenie TBC je potrebná opakovaná dlhodobá expozícia. Navzdory populárnym domnienkam, TBC sa neprenáša náhodným zakašľaním v autobuse, ale skôr dlhodobým pobytom pri nakazenej osobe napr. na pracovisku alebo v domácnosti; riziko infekcie je 50% v prípade, že človek pracuje 8 hodín denne po dobu pol roka s nakazeným s aktívnou infekciou v jednej miestnosti, alebo ak je s nakazeným 24h denne po dobu 2 mesiace.[21] V jednotlivých prípadoch, potenciálni prenášači ochorenia teda predstavujú pomerne úzky okruh ľudí a kontrola ochorenia by mala pozostávať z vyhľadania a vyliečenia konkrétnych prenášačov, k čomu legislatíva poskytuje aj možnosť uplatnenia tvrdých opatrení, akým je napríklad vynútená ústavná liečba.

Záver: Keďže vakcína nebráni nakazeniu a teda ani nákazlivosti, z hľadiska kolektívnej imunity je nepoužiteľná. Tento fakt je odbornej verejnosti dlhodobo známy.[10-12]

3. Toxoidové vakcíny

3.1. Záškrt

Vakcína proti záškrtu je toxoidová; účinná zložka pozostáva z oslabeného toxínu (čiže *toxoidu*) ktorý produkujú toxické kmene baktérie *Corynebacterium diphtheriae*, adsorbovaného na hliníkový nosič. Klinickým cieľom vakcíny je vytvorenie protilátok proti tomuto špecifickému toxínu, ktorý ináč pri ochorení na záškrt môže spôsobiť vážne komplikácie v podobe odumierania tkanív vnútorných orgánov, najmä srdca, obličiek, pečene, pľúc a nervového systému.[516][645] a pravdepodobne aj tvorbu pablán ktoré môžu spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest.[645] Účelom očkovania je zabrániť týmto komplikáciám.

Predpokladaný význam vakcíny sa vzťahuje len na očkovaného človeka. Vakcína nevyvoláva imunitu voči samotným baktériám, ktoré spôsobujú ochorenie na záškrt. Aj v prípade, že človek po očkovaní nadobudne hladinu protilátok, ktorá sa odhaduje ako ochranná (0,1IU/ml), stále sa môže nakaziť baktériami záškrtu, môže ochorieť na záškrt, a môže šíriť ochorenie rovnako, ako človek neočkovaný; priebeh ochorenia môže byť miernejší alebo atypický,[103][106][488][517][651][652] alebo ako sa u záškrtu celkovo stáva, úplne bez príznakov (subklinický).[516] Vakcína teda nebráni cirkulácii baktérie; tieto fakty sú známe nielen firme Sanofi Pasteur (jednému z výrobcov vakcíny) ktorá priznáva, že vakcína nebráni nosičstvu, ale sú známe aj americkým[517] i našim úradom.[22]

Toxín záškrtu o.i. oslabuje niektoré imunitné funkcie, preto by teoreticky mohol mať vplyv aj na silu alebo trvanie infekcie. Týmto mechanizmom by vakcína mohla teoreticky skrátiť alebo zmierniť infekčnosť nakazeného.

Existujú aj ďalšie hypotézy o možnom vplyve očkovania na šírenie baktérie záškrtu. Jedna z nich hovorí, že u očkovaného človeka toxigénny kmeň zbytočne vynakladá zdroje na tvorbu toxínu, čo ho "evolučne" znevýhodňuje voči netoxigénnym kmeňom.

Tieto hypotézu však nepodporujú fakty o toxíne a ochorení. Toxín nie je nevyhnutným ani postačujúcim faktorom k prežitiu baktérií, baktéria získava špecifický gén k produkcii toxínu len po jej napadnutí bakteriofágom. Výrazne toxigénny kmeň baktérie PW-8 je málo virulentný. Aj netoxigénne kmene baktérie sú veľmi schopné v spôsobení a udržaní infekcie a evidentne k svojmu šíreniu toxín nepotrebujú. Produkcia toxínu u toxigénnych kmeňov je dôsledkom infekcie baktérie vírusom (fágom) a pravdepodobne ide o biologickú nehodu.[516]

Je navyše pozoruhodné, že netoxigénne ochorenia možno vymizli súbežne s toxigénnymi ochoreniami (viz nižšie). Pritom s očkovaním nemajú už vonkoncom nič spoločné, keďže neobsahujú žiadny antigén ktorý by súvisel s netoxigénnymi baktériami.

Je tiež známe, že prirodzená odolnosť voči záškrtu sa zvyčajne vyvinie aj po prekonaní mierneho ochorenia, čiže bez významnej hladiny toxínu.[516]

Mohol by sa tiež uplatniť fenomén "prvotného antigénového hriechu", známy z vakcíny proti čiernemu kašľu, ktorý by mohol očkovaného naopak znevýhodňovať pri kontakte s baktériou. Oboje možnosti sú teoretické a chýbajú jasné vedecké dôkazy, či má vakcína vôbec nejaký vplyv na frekvenciu nakazení a na nákazlivosť, aký je silný, a či je pozitívny alebo negatívny.

Sledovanie epidemiológie ochorenia komplikuje diagnostika, ktorá je napr. v európskom projekte DIPMET postavená vyslovene na typickom priebehu ochorenia s následnou laboratórnou diagnostikou daného, alebo aspoň epidemiologicky priamo súvisiaceho prípadu; až potom sa prípad považuje za záškrt.[647] Ak vakcína odstráni prejavy toxínu a tým aj typického ochorenia, lekár nezíska podozrenie na záškrt. Keďže laboratórne sa záškrt zisťuje len na požiadanie lekára,[647] takýto prípad ostane nerozpoznaný a neobjaví sa v žiadnej štatistike.

Takisto ostanú ignorované všetky prípady infekcie netoxigénnym kmeňom, ktoré prebiehajú ako mierne ochorenie podobné nádche.[645][646] O ich epidemiológii sa preto cestou klinickej diagnostiky nedozvieme vôbec nič. Aj netoxigénny kmeň sa však po infekcii fágom stáva toxigénnym,[516] čo by mohlo vyvolať náhle objavenie záškrtu tam, kde sa dlho neobjavil.

Baktérie záškrtu sa vyskytujú v horných dýchacích cestách nielen u človeka, ale aj u dobytka a koní.[516] Nedá sa preto zrejme vylúčiť ani jeho dosiaľ neodhalená cirkulácia u divo žijúcich zvierat. Treba však povedať, že názor na túto okolnosť nie je jednotný a zvyčajne sa záškrt prezentuje ako výlučne ľudské ochorenie.[645]

Imunologické prehľady v roku 2002 zistili, že protilátky z očkovania má len 66% občanov vo vekovej kategórii 45-54 a 0% vo vekovej kategórii 55 a viac rokov.[431] Podobné výsledky zaznamenali viaceré krajiny.[526] Faktom je, že počas histórie očkovania na Slovensku stúpala efektívna zaočkovanosť populácie veľmi pomaly, a imunita u starších doposiaľ prakticky neexistovala. Je preto isté, že dlhé desaťročia bola efektívna zaočkovanosť hlboko pod vysnívanou 95%-nou "hranicou kolektívnej imunity", dokonca možno nedosahovala ani 50%. WHO, CDC i ďalší pripúšťajú, že nízka zaočkovanosť sama osebe nestačí na vznik epidémií a musia byť splnené ďalšie predpoklady, ktoré majú viac-menej socioekonomický charakter.[526][645][646][651]

Ako riešenie nízkej "imunity" (presnejšie, výskytu ochrannej hladiny protilátok v populácii) bolo zavedené pravidelné preočkovanie dospelých, avšak jeho efektívnosť je pochybná; preočkovanie dospelých v Estónsku v rokoch 1985-1987 neviedlo k ich nižšej zraniteľnosti oproti iným baltickým krajinám. Podľa rôznych štúdií, sérologická účinnosť preočkovania u dospelých je priemerne 81-89%, pričom je veľmi nerovnomerne rozdelená a s vekom klesá – v kategórii 40-49r dosahuje predpísanú hladinu protilátok už len 15-71% osôb, a to bez ohľadu na veľkosť dávky vakcíny.[526] Takže očkovanie nielenže nikdy nedosahovalo hranicu 95%, ale nedosiahne ju ani po zavedení preočkovávania.

Účinnosť vakcíny nebola nikdy dokázaná v klinickej skúške. Na základe vyhodnotenia epidémií sa odhaduje medzi 45-90% (priemerne niečo vyše 70%) voči záškrtu (čiže toxickým formám ochorenia) a prakticky 100% voči smrteľným komplikáciám.[648-649] Podľa Robbinsa sú tu aj ďalšie dôvody k skepse ohľadom vplyvu očkovania na výskyt baktérie: *"Ako sa vôbec dosiahla prakticky eliminácia v rozvinutých krajinách, keď toxoidová vakcína má účinnosť [voči typickému toxickému ochoreniu] len okolo 75 percent, záškrt sa môže vyskytnúť u jedincov s ochrannou hladinou antitoxínu, a najmenej polovica populácie nedosahuje ochrannú hladinu [protilátok]?"* (hranaté zátvorky pridané pre zachovanie kontextu pôvodného článku).

Napriek tomu Robbins zakončuje optimistickým poukazom na epidemiologickú štúdiu WHO v Rumunsku z rokov 1958 – 1972, ktorú považuje za dôkaz kolektívnej imunity vyvolanej očkovaním, a to už pri podstatne nižšej zaočkovanosti – už do 5 rokov, pri dosiahnutí 60% pokrytia, výrazne poklesol výskyt ochorenia, a po 7 rokoch už neboli zistené toxigénne kmene.[648][650] Údajne sa na ich úkor rozmohli netoxigénne.[650]

Problémom je, že ide len o epidemiologickú štúdiu, ktorá nemôže jednoznačne dokázať, či pokles ochorenia vôbec súvisel s očkovaním. Viacerí autori priznávajú, že správaniu baktérie stále rozumieme len málo.[651][652]

V protiklade stojí štúdia o epidémii záškrtu na základnej škole v Texase v 70. rokoch. Z očkovacích záznamov a sterov z hrdla 306 žiakov a učiteľov sa zistilo, že 104 (34%) malo infekciu baktériou záškrtu, pričom len 15 malo príznaky ochorenia a zvyšok (89) boli bezpríznakoví nosiči. Štúdia zistila, že z hľadiska výskytu infekcie nie je žiadny rozdiel medzi očkovanými a neočkovanými. Rozdiel bol len v tom, že neočkovaní mali 30-násobne vyššie riziko symptomatického (viditeľného) ochorenia v porovnaní s očkovanými, resp. 11,5-násobne vyššie v porovnaní s čiastočne očkovanými. Za najdôležitejšie v prevencii šírenia epidémie považujú autori dôsledné antibiotické preliečenie nosičov nákazy, bez ohľadu na ich zaočkovanosť.[679] Táto štúdia je silným dôkazom, že očkovaní dokážu šíriť infekciu záškrtu, čo uznala už aj WHO.[680] Ba dokonca ju šírie možno ešte lepšie než neočkovaní, pretože viditeľne ochorejú, berú antibiotiká a liečia sa doba v izolácii, kým infikovaní očkovaní bez príznakov ochorenia môžu veselo chodiť do školy alebo do práce a roznášať nákazu.

Záver: Vakcína nemá klinicky preukázanú ani len účinnosť voči ochoreniu u očkovaného človeka, jej účinnosť je len odhadovaná. Z dostupných dôkazov, vakcína znižuje riziko klinického ochorenia na záškrt, avšak z princípu nemôže ochrániť pred nakazením a nosičstvom nákazy, čo je už oficiálne uznaný fakt. Vakcína teda nemá pozitívny význam v koncepte kolektívnej imunity, možno skôr negatívny. Sledovanie a porozumenie epidemiológii baktérie je nedostatočné. Súčasná vakcína dokonca nedokáže zabezpečiť ani požadovanú efektívnu zaočkovanosť populácie.

3.2. Tetanus

Tetanus je ochorenie spôsobené výlučne toxínmi, ktoré produkuje baktéria *Clostridium tetani* za určitých podmienok v anaeróbnom prostredí, predovšetkým ak je ňou infikovaná hlboká, špinavá, zle okysličená, málo krvácajúca rana. Baktérie samé osebe sú prakticky neškodné, avšak ich toxín spôsobuje silné kŕče svalstva. Vakcína pozostáva z oslabeného toxínu (toxoidu) adsorbovaného zvyčajne na hliníkový nosič.[521]

Účelom vakcíny je produkcia protilátok proti toxínu, ktoré by v prípade infekcie teoreticky mali neutralizovať toxín skôr, než sa naviaže na synapsie neurónov. Vakcína nemôže zabrániť infekcii a ani nosičstvu baktérie, ktorá môže osídľovať ústnu dutinu či tráviaci trakt.[88][521][525] Spóry *C tetani* sa nachádzajú takmer všade – najmä v úrodnej pôde a zvieracom truse, preto žiadna vakcína nikdy nemôže zabezpečiť kolektívnu imunitu. Okrem toho, tetanus nie je v pravom zmysle nákazlivý – ochorenie sa nešíri kvapôčkovou infekciou apod, ale poranením.[521][525]

Záver: Vakcína nebráni šíreniu ochorenia, nemôže obmedziť cirkuláciu baktérie a ochorenie nie je v pravom zmysle nákazlivé. Vakcína je v koncepte kolektívnej imunity nepoužiteľná.

3.3. Čierny kašeľ

Vakcína proti čiernemu kašľu je vo svojej podstate toxoidová, podobne ako vakcíny proti záškrtu a tetanu. Mohli by sme diskusiu o kolektívnej imunite ihneď ukončiť, ale vakcína proti čiernemu kašľu vo svojej celulárnej verzii obsahovala aj celé zabité baktérie, a v acelulárnej verzii obsahuje filamentózny pertusový hemaglutinín, pertaktín[73] a fimbrie[576] – napospol bielkoviny uľahčujúce prichytenie baktérie na bunky sliznice,[23-24] takže očkovanie by teoreticky mohlo ovplyvniť aj intenzitu infekcie ako takej. Samotný pertusický toxín je považovaný za faktor virulencie. Aby sme vyhodnotili skutočné možnosti vakcíny, budeme sa ňou zaoberať podrobnejšie.

Účinnosť vakcíny

Vakcína bola plošne nasadená na základe pomerne slabých dôkazov o účinnosti,[27] a na Slovensku dokonca bez centrálneho sledovania dôležitých epidemiologických parametrov.[28] Zrejme práve vďaka tomu sa mohla zakoreniť predstava, že vakcína zabezpečila ústup čierneho kašľa. Fakty však rozprávajú celkom odlišný príbeh.

V prvom rade, štatistiky úmrtnosti na čierny kašeľ ukazujú, že drvivá väčšina ústupu nastala vo vyspelých krajinách desaťročia pred zavedením plošného očkovania.[29-34] Napriek neúplnosti slovenských štatistík sa aj tu dá vypozorovať obdobný trend.[28]

V druhom rade, je pochybné, či vakcína pri svojich parametroch vôbec mohla významne ovplyvniť výskyt čierneho kašľa v celkovej populácii. Túto otázku si podrobnejšie preberieme.

Desaťročia po plošnom zavedení celulárnej vakcíny sa všeobecne verilo, že veľmi účinne chráni proti čiernemu kašľu, hoci časť odbornej verejnosti považovala dôkazy za nedostatočné.[27] Postupne sa nahromadili dôkazy o jej závažných nežiaducich účinkoch, najmä neurologických, a v 70. rokoch dospelo znepokojenie odbornej i laickej verejnosti do bodu, keď už prestali byť akceptovateľné.[36-47] Táto situácia viedla k urýchlenému zavedeniu acelulárnej vakcíny, ktorá mala byť bezpečnejšia, zrejme vďaka odstráneniu endotoxínu (lipooligosacharidu).[576]

Pri tejto príležitosti boli v 80.-90. rokoch vykonané klinické skúšky s cieľom porovnať novú acelulárnu vakcínu so starou celulárnou, ktorej účinnosť sa ešte v roku 1988 odhadovala na 63-91%. Rozsiahle placebom kontrolované štúdie však priniesli veľmi prekvapivé výsledky: u starej celulárnej vakcíny, považovanej po desaťročia za „víťaza nad čiernym kašľom“, vyšla účinnosť voči klinickému ochoreniu len 28,5-48,3%, priemerne 39%.[51-52][54][136] Štúdie s voľnejším návrhom uvádzali veľmi rôznu účinnosť 45-97%.[50][53]

Acelulárne vakcíny sa stali ešte komplikovanejšou otázkou. Keďže na rozdiel od celulárnych vakcín už nebolo možné zachovať celé bunky a všetky ich potenciálne antigény, výrobcovia orientovali vakcíny proti konkrétnym antigénovým zložkám ochorenia (najmä proti toxínu). Nepodarilo sa však nájsť jeden konkrétny antigén, ktorý by vyvolával odolnosť voči ochoreniu;[292][443] postupne sa ukázalo, že čím viac hlavných komponentov vakcína obsahovala, tým sa javila účinnejšia.[573][576][358] Toto samozrejme zodpovedá zložitosti a rozmanitosti bakteriálnych toxínov, útočiacich na rozličné systémy tela, zložitosti baktérie *B pertussis*, ako aj imunitnej odpovede, potrebnej na zvládnutie ochorenia.

Jednokomponentová acelulárna vakcína dosiahla bodový odhad ochrannej účinnosti 54%, dvojkomponentová 58,9-64%. Ochranný účinok voči 30-dňovému potvrdenému čiernemu kašľu bol 79 a 80%-82%. Tieto výsledky viedli švédskych výskumníkom k názoru, že je ešte menej účinná než celobunková.[50-60] Výsledky ďalšej štúdie boli ešte horšie: 42,4%.[136]

U novších viackomponentových acelulárnych vakcín, kontrolované štúdie uviedli účinnosť 71-85,2%, priemerne 79%. Je zaujímavé, že výsledky vakcín z pohľadu tvorby protilátok boli podstatne lepšie (cca 95%), čo opäť potvrdzuje, že samotné protilátky ešte neznamenajú ochranu pred ochorením – medzi protilátkami a ochranou sa nepreukázala priama korelácia, čo v roku 1997 priznali aj americké úrady. Protilátkové štúdie teda slúžia len na značne obmedzené vzájomné porovnávanie vakcín, a nie ako indikátor spoľahlivosti ochrany,[48-61][134][136][577]s11 hoci PBAC i Cherry uznávajú protilátky za čiastočný ukazovateľ imunity,[570][571][576] napr. aglutinogény lipooligosacharid, pertaktín, fimbrie 2 a 3.[576] Úloha jednotlivých protilátok v ochrane sa stále skúma, k čomu sa ešte vrátime.[101-102][134][136][576][581]

Klinické štúdie acelulárnych vakcín pre dospelých vykázali vysokú, 80-92%-nú účinnosť v prevencii typického klinického ochorenia v horizonte do 2,5 roka po očkovaní. Vplyv očkovania na atypické a subklinické infekcie sa hodnotí ťažšie a zostáva neistý.[61][85][570][571] Podľa CDC je účinnosť okolo 70% a nie sú dostatočné údaje o rýchlosti poklesu.[578]

Uvádzané výsledky vyzerajú impozantne, no otázka je, či zodpovedajú realite. Cherry, jeden z najvýznamnejších odborníkov na čierny kašeľ, analyzoval mnoho štúdií účinnosti vakcín. Dospel k názoru, že všetky doterajšie štúdie sú skreslené a skutočná efektívnosť je podstatne nižšia než sa predpokladá. Identifikoval až 8 zdrojov skreslenia, medzi nimi napríklad použitú prípadovú definíciu ochorenia – definícia WHO požaduje až 21-dňový dráždivý kašeľ, ale pritom až do 25% potvrdených prípadov má kašeľ kratší; pri menej striktnej definícii v citovanej štúdii vakcíny Infanrix vyjde účinnosť 71% namiesto 84%. Štúdie sú slabé v hodnotení miernych a subklinických ochorení a ďalšie skreslenie prináša *predpojatosť pozorovateľa* – ak je čierny kašeľ v čase štúdie v danej oblasti rozšírený (čo je prípad viacerých štúdií), tak lekári i rodičia sú s ochorením oboznámení a zdráhajú sa hlásiť alebo skúmať miernejšie ochorenia (“viem, ako vyzerá čierny kašeľ a toto nie je ono”). Aj napriek inštruktáži potom ochorenie (považované za inú bežnú infekciu) nehlásia, laboratórne neskúmajú, alebo príliš neskoro na úspešné laboratórne testy;[576][358] kultivácia, PCR aj sérologické vyšetrenia závisia od včasného odberu vzoriek.[61][577][582] Rozdiely sú aj v dôslednosti vykonávateľov pravidelných dotazníkov – v štúdii, kde väčšina personálu zanedbala kontaktovanie respondentov každé dva týždne, sa mierne ochorenia nezachytia, napr. kvôli chýbajúcim alebo neskoro vykonaným vyšetreniam. Cherry poukázal na veľké rozdiely v jednotlivých formuláciách vakcín a dokonca na prípad, kde placebom kontrolované skúšky tej istej vakcíny mali výsledok odlišný až o 17%.[3][357][358][443][573]

Podiel chránenej populácie

Ďalším krokom k vyhodnoteniu efektívnosti vakcíny je zistenie podielu populácie, ktorá je vďaka očkovaniu reálne chránená proti ochoreniu. Korobeinikov *et al* takto definovali *efektívnu zaočkovanosť* a odhadli, že napriek vysokej zaočkovanosti na Novom Zélande je zrejme nižšia než 50% a možno dokonca len 33%.[2] Ich závery môžeme považovať za veľmi optimistické. Witt *et al* pri hodnotení epidémie v Kalifornii nenašli významný rozdiel v chorobnosti medzi očkovanými a

neočkovanými deťmi do 12 rokov. Účinnosť vakcíny vypočítali na 41, 24 a 79% pre vekové skupiny 2-7, 8-12, 13-18.[356][424][425]

Pri hodnotení celkovej účinnosti očkovania musíme vychádzať z údajov o celulárnej vakcíne, pretože sa na Slovensku používala plošne až do roku 2008. Údaje z klinických skúšok tvrdia, že chránených bolo cca 28,5-48,3%, priemerne 39% z očkovaného obyvateľstva. Už tento údaj je podstatne nižší, než sa označuje za potrebné pokrytie pre akúkoľvek kolektívnu imunitu.

Musíme tiež brať do úvahy, že zavedenie plošného očkovania v roku 1958 na Slovensku sa týkalo detí. Trvalo roky, kým bola zaočkovaná aspoň nadpolovičná väčšina populácie. Počas tohto obdobia, väčšina populácie nebola ani hypoteticky "chránená" očkovaním. Žiaľ, RÚVZ nemá štatistiky o vývoji zaočkovanosti populácie, takže tento faktor nevieme presne vyčísliť.[28]

Trvanie účinku

Uvedené výsledky (28,5-48,3%, priemerne 39%) dosahovali vakcíny v časovom horizonte zvyčajne len rádovo niekoľko mesiacov, nanajvýš 2 roky. Talianska štúdia síce sledovala obdobie až 6 rokov, ale týkala sa acelulárnej vakcíny a mala menej spoľahlivý návrh. Môžeme predpokladať, že v dlhodobejšom časovom horizonte by účinnosť vakcíny ešte klesla. Neexistujú dlhodobé štúdie účinnosti.[356]

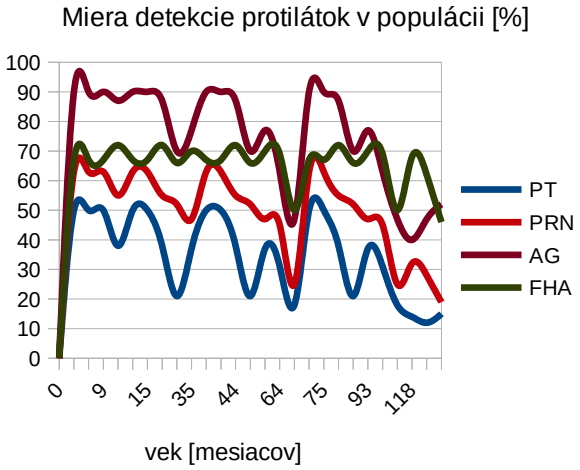
Už v 50. rokoch sa predpokladalo, že vakcína proti čiernemu kašľu môže účinkovať "viac než 2 roky".[1] Wearing & Rohani skonštatovali, že dĺžka účinku vakcíny je kľúčovým parametrom pre kolektívnu imunitu, avšak je zatiaľ málo objasnená; podľa ich odhadu, prirodzená imunita trvá u väčšiny ľudí najmenej 30 rokov, pravdepodobne však doživotne (hoci cca 10% populácie stratí imunitu už do 10 rokov), kým imunita z očkovania je podstatne kratšia, čo predstavuje veľký problém pri snahe o kontrolu ochorenia očkovaním.[292] Tento názor zastávajú aj ďalší autori.[591] V súčasnosti prevláda odborný konsenzus, že protilátky po očkovaní u väčšiny detí pravdepodobne vymiznú do 5-6 rokov po poslednej dávke vakcíny, hoci niektoré štúdie zaznamenali odlišné výsledky v oboch smeroch.[63-71] [292][294][420][450][523] V jednej štúdii malo anti-PT protilátky >5 len 14% očkovaných detí vo veku 5 rokov.[449] Účinok vakcíny trvá možno len 3 roky.[356][424][425]

Keďže na Slovensku dostávali deti posledné preočkovanie proti čiernemu kašľu v 6. roku života, približne do 12 rokov veku môžeme považovať imunitu už za málo pravdepodobnú. Dospelí sa proti čiernemu kašľu plošne nepreočkovávali. Pri priemernej dĺžke života 70 rokov to znamená, že z dlhodobého priemeru len 17% populácie bolo v ochrannom období vakcíny. 83% populácie chránených nebolo. Kvôli priemernej účinnosti celulárnej vakcíny 39%, chránených mohlo byť približne 6,6% populácie v prípade, že by ochrana bola konštantná počas celých 12 rokov.

Takto to však nie je, hladina protilátok klesá postupne, a nie skokovo v deň 12. narodenín. Koeficient klesania ochrany sa pokúsime aspoň zjednodušene odhadnúť podľa štúdie Grimprel *et al* podľa protilátok voči PT, PRN, AG a FHA, ktoré prinášajú ako-tak konzistentné a vyhodnotiteľné výsledky.

Štúdia skúmala podiel detegovateľných protilátok v detskej populácii v rôznych časových odstupoch od ostatného preočkovania. Na Slovensku deti dostávajú dávky vakcíny v približne 3, 6 a 12 mesiacoch veku. Započítať treba aj dávku vakcíny v 3 rokoch, ktorú deti dostávali do roku 2008. Posledné preočkovanie sa robilo v 6. roku života. Preočkovanie v 13 rokoch sa zaviedlo až v roku 2010, takže ho do výpočtu nezahrnieme. Aby sme výpočet zjednodušili, uvažujme lineárny pokles, ktorý realitu vystihuje celkom dobre. V takom prípade, vážený priemerný podiel detí, ktoré majú v čase od 0 do 12 rokov veku detegovateľné protilátky, je na úrovni 77% z maxima, aké môže vakcína dosiahnuť (zodpovedajúceho obdobiu do 3 mesiacov po očkovaní). Takže po započítaní poklesu protilátok v čase po očkovaní, tých predpokladaných 6,6% populácie v pásme efektívnosti a dĺžky účinku vakcíny sa zmenší na **5,1%**.

Graf: Úbytok protilátok u detí do 12r po jednotlivých preočkovaniach, zrekonštruovaný podľa údajov Grimprel *et al*[67]



Autori štúdie uvádzajú, že spontánny nárast hladiny protilátok v niektorých obdobiach neočkovania je spôsobený pravdepodobne kontaktom s ochorením.

Pozorný čitateľ si zaiste všimol, že týmto výpočtom sme vlastne dali do vzťahu úmernosti reálnu účinnosť vakcíny voči merateľnému poklesu protilátok, čo je samozrejme veľké zjednodušenie, pretože medzi hladinou protilátok a ochranou proti čiernemu kašľu zatiaľ nebola preukázaná korelácia – nebola stanovená taká hladina protilátok, ktorá by korelovala s imunitou voči ochoreniu, inými slovami, protilátky ešte neznamenajú imunitu,[24][27][63][134][443][577]s11 čo ostatne vidno aj z výsledkov vyššieuvedených štúdií, kde väčšina vakcín dosahovala až 95% účinnosť v tvorbe protilátok, ale reálna účinnosť v predchádzaní klinickému ochoreniu bola značne pod touto hladinou. Tento fakt však zároveň hovorí skôr ešte viac v neprospech vakcíny, pretože ak vakcína nedokáže zabezpečiť ani svoj základný klinický cieľ – hladinu protilátok, ťažko predpokladať, že zabezpečí ochranu pred ochorením. Avšak ani v tomto smere poznatky nie sú jednoznačné a môžeme sa ešte dočkať prekvapení. Podľa niektorých názorov vykazovala celulárna vakcína "nejaký" účinok aj po vymiznutí protilátok, zrejme vďaka bunkovej imunite.[577]s1 Aký účinok a ako dlho, nie je objasnené; napokon, priemysel sa zameriava vyložene na protilátky ako znak ochrany. Avšak vzhľadom k určitému vplyvu na bunkovú imunitu, ktorý ukázala štúdia Warfel *et al* (viz ďalej) túto možnosť treba pripustiť. Pri acelulárnej vakcíne je takáto schopnosť nepravdepodobná.

Vplyv vakcíny na šírenie ochorenia

Účinnosť vakcíny v prevencii ochorenia je dôležitým ukazovateľom, ktorý naznačuje aj jej teoretické maximum v hypotetickej prevencii jeho šírenia; v prípadoch, kedy vakcína nezabránila klinickému ochoreniu, je nepravdepodobné, že by zabránila nákazlivosti, pretože táto je najvyššia už v katarálnom štádiu, ktoré nastáva ešte pred typickým paroxyzmálnym štádiom. V štúdii Warfel *et al* došlo aspoň k zníženiu počtu baktérií, no pozorovalo sa to v situácii ochorenia bez akýchkoľvek klinických príznakov (viz. ďalej). Je neznáme no nepravdepodobné, že by vakcína dokázala rovnako znížiť počet baktérií aj v prípade keď nedokázala zabrániť typickému klinickému ochoreniu.

Treba si totiž uvedomiť, že klinické štúdie porovnávali výskyt čierneho kašľa podľa prípadovej definície, ktorej základom bol práve dlhotrvajúci kašeľ, až následne bola diagnóza laboratórne potvrdzovaná. Lenže odhaduje sa, že väčšina (80-90%) prípadov infekcií baktériami čierneho kašľa prebieha atypicky alebo subklinicky.[61] Schopnosť vakcíny skutočne predísť ochoreniu (v širokom zmysle slova) je teda pravdepodobne ešte nižšia než vykazovaný úbytok prípadov typického čierneho kašľa,[573][576] a podľa niektorých výskumníkov môže byť vlastne do väčšej či menšej miery iluzórna.

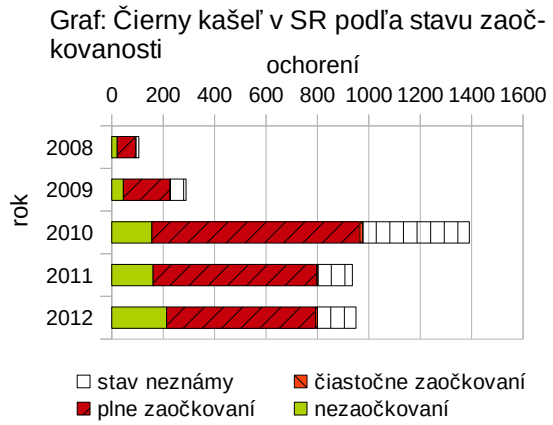
Kolektívna antiimunita?

Je v podstate možné, že účinok vakcíny spočíva v prevencii typického ochorenia no nie jeho miernych foriem,[573][358][589][619] alebo dokonca len v modulácii ochorenia, takže priebeh je miernejší alebo atypický, [576] a preto unikne podozreniu na pertussis a tým pádom aj laboratórnym skúškam. Očkovanie teda v skutočnosti ani nemuselo znížiť reálny výskyt ochorenia, ale len pozmeniť jeho obraz tak, aby unikol prípadovej definícii.

Názory na tento aspekt sa rôznia. Nie je jasné, aký by to malo vplyv na šírenie ochorenia. Miernejšie ochorenie je možno menej infekčné, ale na druhej strane by efekt mohol byť aj opačný. Podľa štúdie Bisgard *et al*, hodnotiacej veľkú epidémiu v Kalifornii, sú zdrojom nákazy detí až v 75% prípadov rodičia a blízki rodinní príslušníci. Po sérii ochorení detí v Izraeli, Srugo *et al* prišli k rovnakému záveru, ktorý pomenovali nasledovne: najčastejšími prenášačmi sú očkovaní členovia rodiny – adolescenti a dospelí, ktorí majú atypický alebo subklinický priebeh čierneho kašľa. V štúdii sa jednalo o celulárnu vakcínu, je teda relevantná, lebo takáto vakcína sa na Slovensku používala plošne až do roku 2008 a väčšina populácie je zaočkovaná práve ňou. Autori tvrdia, že vakcína len chráni pred klinickým ochorením, nie pred nakazením a pred nákazlivosťou. Dokonca údajne podporuje šírenie ochorenia na zraniteľné dojčatá, pretože mierna forma ochorenia u rodinných príslušníkov nevzbudzuje potrebnú opatrnosť a izoláciu.[60] S týmito závermi súhlasia alebo ich pripúšťajú aj ďalšie štúdie,[76-84][292][294] existujú už aj (nie veľmi optimistické) matematické modely súčasnej situácie, podľa ktorých je kolektívna imunita pravdepodobne nedosiahnuteľná.[589] Je to aj v súlade s každoročnou realitou, kedy vyhodnotenie epidémií ako aj ročných štatistík chorobnosti na čierny kašeľ so železnou pravidelnosťou ukazujú, že aj vyše 80% chorých so známym očkovacím statusom bolo plne očkovaných.[518]68][65][74-75][295][28][356][421][424][425][442] V niektorých lokálnych prepuknutiach ochoreli iba očkovaní.[354]

Samozrejme, tieto informácie majú z hľadiska účinnosti vakcíny štatisticky odlišný význam, no prinajmenšom je jasné, že napriek veľmi vysokej zaočkovanosti, vakcína za vyše 50 rokov plošného používania neprerušila cirkuláciu baktérie v populácii, čomu nasvedčuje aj fakt, že ochorenie stále prebieha v 2-5 ročných epidemiologických cykloch, tak ako pred zavedením očkovania. CDC pripúšťa, že napriek plošnému očkovaniu, baktéria nielenže nebola eliminovaná, ale jej cirkulácia možno dokonca stúpa a vyhlásili,

že neočkované deti nie sú hlavnou príčinou epidémií čierneho kašľa.[578]↓ U veľkého podielu kašľajúcich očkovaných ľudí (až 6-32%) sa dajú preukázať protilátky, ktoré svedčia o nedávnej infekcii, dokonca aj opakovanej. *B pertussis* je napriek očkovaniu stále veľmi rozšírená baktéria.[35][67][75-84][294][295][443][522][359][578]



S týmito závermi nesúhlasí Trollfors,[572] viz ďalej.

Vysvetlenie možných mechanizmov

Prirodzená imunita voči čiernemu kašľu, ktorá vzniká po prekonaní ochorenia, je väčšinou doživotná.[292]s11 Jej podstata stále nie je celkom objasnená, ale spočíva v spolupráci bunkovej a humorálnej imunity.[577]s11 Jej dômyselnosť ešte viac vynikne keď si priblížime zložitosť aktivít pôvodcu ochorenia. Treba brať do úvahy, že k dispozícii sú obmedzené údaje z experimentálnych štúdií, často len zvieracích, a mnoho názorov ohľadom mechanizmov ochorenia sa nachádza v rovine teórií.

Baktérie *B pertussis* sú nepohyblivé – pri infekcii sa prichytia na sliznici, v čom im pomáhajú bielkoviny pertaktín [PRN] a filamentózny hemaglutinín [FHA], zotrvávajú na mieste, nemajú tendenciu rozširovať sa do hlbších tkanív. Ich obrana voči imunitnému systému spočíva v produkcii toxínov; pertussis toxín [PT] inhibuje presun neutrofilov do dýchacích ciest a systémovo poškodzuje imunitné funkcie, adenylátcyklázový toxín [ACT] blokuje fagocytózu, tracheálny cytotoxín [TCT] likviduje riasinky ktoré by ináč odsunuli baktérie z dýchacích ciest, atď.[101][134][292][301-303][326][577]s3,11 Tieto toxíny sú pre prežitie baktérie kľúčové; bez nich by imunitný systém dokázal zlikvidovať aj masívnu infekciu do 2 dní. Ich kombinované použitie dokáže baktérii zabezpečiť prežitie pri rôznorodých scenároch infekcie. Funkcie jednotlivých toxínov boli donedávna vcelku nepreskúmané, čo sa samozrejme odrazilo aj na rozpačitej účinnosti súčasných vakcín.[301]

PT je systémovo pôsobiaci toxín, ktorý poškodzuje imunitné funkcie - spôsobuje lymfocytózu, bráni chemotaxii neutrofilov atď. PT má len malý vplyv na celkové trvanie infekcie a hoci na organizmus pôsobí od začiatku a zrejme je dôležitý v úvodnej fáze infekcie, miera jeho vplyvu sa paradoxne najviac prejavuje ku koncu infekcie. Pri slabšej úvodnej dávke mikróbov, PT predlžuje infekciu z 25-30 na približne 40 dní a umožňuje väčšie rozmnoženie baktérií, avšak pri väčších úvodných dávkach sa jeho vplyv na trvanie i virulenciu vytráca. Dá sa teda povedať, že PT umožňuje baktérii úspešnú infekciu aj v prípadoch, kedy ju odštartovala len malá dávka invadujúcich mikróbov. PT je však hlavným faktorom úmrtnosti čierneho kašľa,[301][303][326] jednak kvôli imunosupresívnym účinkom, čo podporuje vznik sekundárnych infekcií, jednak pre jeho neurotoxicitu. Zneškodnenie PT má teda síce len obmedzený potenciál ovplyvniť nákazlivosť, avšak môže zmierniť priebeh ochorenia, a najmä zabrániť smrteľným komplikáciám. Toto je zároveň vysvetlením pre skutočne pozorované schopnosti vakcín, ale aj pre ich obmedzenia.

Detailné informácie o praktickom efekte vakcínových protilátok priniesli Weingart *et al;* skúmali vplyv preočkovania acelulárnou vakcínou, obsahujúcou antigény PT, PRN a FHA, na baktericídnu aktivitu séra u 6 dospelých. Dvaja mali nedávnu históriu ochorenia alebo kontaktu s ním, ale aj ostatné vzorky už pred preočkovaním vykazovali istú mieru aktivity, čo autori pripisujú niekdajšiemu kontaktu. Po očkovaní mali všetci vysoké hladiny protilátok, avšak dvaja s najvyššími hladinami mali po očkovaní napodiv menšiu baktericídnu aktivitu séra než pred očkovaním!

Prvým skúmaným mechanizmom bola komplementovo-sprostredkovaná lýza (CML), ktorá tvorí významný obranný prvok slizníc voči bakteriálnej infekcii. Lenže PRN-protilátky z očkovania nemajú v tomto smere žiadny pozitívny vplyv, pretože baktérie sa im bránia produkciou proteínu BrkA; proti tomu súčasné vakcíny neposkytujú ochranu a nové sú len v štádiu experimentov.[101][320-322] U dvoch z Weingartových pacientov preočkovanie ešte znížilo aktivitu CML a ako funkčný sa tento spôsob likvidácie baktérií ukázal len u tých dvoch pacientov, ktorí mali záznam nedávneho ochorenia alebo kontaktu, čiže mali rozvinutú prirodzenú imunitnú odpoveď. Už predtým bolo preukázané, že najúčinnejšie pre CML sú protilátky typu G3, pričom ak vakcína vytvára menej účinné typy protilátok, môžu práveže prekážať v likvidácii baktérií.[101]

Druhým dôležitým mechanizmom je opsonizácia (označenie) baktérií pre fagocytózu (pohltenie bielymi

krvinkami). FHA-protilátky z očkovania síce spôsobujú dobrú priľnavosť neutrofilov k baktériám, ale mieru fagocytózy pozitívne neovplyvnili (u jedného pacienta dokonca negatívne). Baktérie totiž produkujú ACT, ktorým blokujú spúšťací signál fagocytózy, a tak zostávajú neutrofilmi nedotknuté; ani proti tomuto súčasné vakcíny nevedia chrániť.[101]

Keďže teda FHA ako vakcínový antigén v praxi zlyháva ako faktor opsonizácie pre fagocytózu, znamená to, že sám osebe je zbytočný. Samotné protilátky voči FHA totiž nemôžu ovplyvniť priebeh infekcie, pretože samotná produkcia FHA nie je pre baktérie v tomto smere podstatným faktorom.[301][326] Tento poznatok je v súlade s klinickými štúdiami.[576]

Je tiež možné, že nesprávny pomer jednotlivých antigénov, vyvolávajúci vysoké hladiny protilátok voči PT a zároveň PRN alebo FIM, má "blokujúci efekt" a znižuje účinnosť vakcín.[358]

Celkovým výsledkom štúdie Weingart *et al* je, že vakcína nezlepšuje schopnosť organizmu likvidovať baktérie, ba môže ju ešte zhoršiť.

Cherry má na význam antigénov odlišný názor a PRN považuje za jeden z dôležitých faktorov virulencie.[576]

Potenciál zlepšenia?

Napriek tomuto neradostnému záveru vyššieuvedených štúdií, situácia by mohla na druhý pohľad vyzerať mierne optimisticky. Veď dôvodom nezaradenia ACT do acelulárnych vakcín bolo, že sa ho dlho nedarilo izolovať.[301] To síce opäť dokresľuje, ako produkcia vakcíny predbehla vedecké poznanie; okolnosti a význam antigénov sa začali odkrývať až od roku 1982.[301-304] Ale v súčasnosti je problém izloácie dávno vyriešený, takže sme len krok od omnoho účinnejšej vakcíny?

Možno, ale ani ACT nie je dlho očakávaným všeliekom na dosiaľ rozpačitú účinnosť vakcín. Otvára sa niekoľko otázok.

ACT sa prejavuje ako významný faktor pre kolonizáciu len pri malej infekčnej dávke baktérií; v takejto situácii by odstránenie ACT znamenalo skrátenie infekcie na len 10 dní namiesto bežných 40. Avšak pri väčšej infekčnej dávke sa situácia obracia - infekcia trvá dlhšie pri absencii ACT! Možným vysvetlením je, že baktérie sa dokážu ukryť v bunkách hostiteľa, kde môžu prežívať dlhé obdobia;[301] ale produkcia ACT vedie k otrave hostiteľskej bunky a tým aj k demaskovaniu baktérie. Z hľadiska vakcíny by však v takomto prípade nemal hroziť obdobný nepriaznivý vplyv ACT protilátok, pretože nepôsobia vnútri buniek a nemali by mať preto maskovací efekt. Avšak zatiaľ ide len o teórie, nutný je ďalší výskum mechanizmov, ktoré sa tu uplatňujú.

Praktickým problémom pre výrobu vakcíny je, že varianta ACT sa vyskytuje aj v bežnom metabolizme organizmu pri produkcii cAMP,[296] takže ťažko predvídať, aké dopady by mohlo mať zaradenie antigénu ACT do vakcín. Aj tu je nutný podrobný výskum.

Ďalším zásadným problémom je principiálne obmedzenie vakcín zapríčinené hliníkovými adjuvansmi. Pri obrane organizmu sú dôležité slizničné protilátky typu IgA, ktoré špecificky bránia prichyteniu baktérií a patria k prvej obrannej líniu proti infekcii. Protilátky IgM zase slúžia na likvidáciu baktérií do času, kým sa dostatočne rozbehne výroba sérových protilátok IgG. Očkovanie však provokuje tvorbu alergických protilátok IgE, ktoré nemôžu zabrániť infekcii, a sérových protilátok IgG. Toto môže mať ďalekosiahle následky pre pokusy o vylepšenie vakcín.

Podľa výskumu Kirimanjeswara *et al*, cirkulujúce protilátky IgG z očkovania sú síce prospešné pre zvládnutie infekcie, ale infekcii ako takej nebránia, a imunitnú odozvu podporujú až s oneskorením jedného týždňa (u myší; u človeka by to mohlo byť aj viac). Nástup imunitnej odozvy je zároveň pomalší u očkovaných než u neočkovaných. Treba brať do úvahy, že imunitná odpoveď u myší sa líši oproti ľudskej,[5][101] avšak celkovo je tento výsledok plne v súlade s vyššieuvedenými poznatkami o funkciách PT.

Lenže kým PT je systémový toxín a jeho neutralizáciu preto môžu zabezpečiť sérové protilátky IgG, ACT je lokálne pôsobiaci toxín, ktorý chráni vyslovene len konkrétnu baktériu, ktorá ho produkuje - zabráni fagocytóze a otrávi makrofágy, ktoré sa o ňu pokúšajú.[303] Na to, aby mohli protilátky zasiahnuť voči ACT, museli by pôsobiť priamo na sliznici v mieste infekcie, v tesnej blízkosti baktérie. Je dosť otázne, do akej miery môžu túto úlohu plniť protilátky IgG, ktorých pôsobiskom je predovšetkým krvný obeh. Aj keby sa teda ACT zaradil k vakcínovým antigénom, jeho reálny vplyv sa ešte len ukáže.

V záujme zlepšenia vakcín považuje Cherry za kľúčový správny pomer adhezínov, a to nielen PRN, ale aj menej využívaných fimbrií 2 a 3.[576] Plotkin sa domnieva, že je tu synergický efekt.[614] Robbins zase pochybuje, že by ktorákoľvek zložka okrem PT mala zásadný význam v prevencii ochorenia.[644]

Odlišnosti v imunitnej odpovedi

Ďalšie poznatky vniesla nová štúdia Warfel *et al* na veľmi vernom modeli – na primátoch (paviánoch) skúmala priebeh infekcie pomocou merania počtu baktérií na sliznici. Prirodzená imunita po prekonaní ochorenia dokázala úplne zabrániť novej kolonizácii a ochoreniu. Jedinci očkovaní celulárnou vakcínou mali znížený počet baktérií a kolonizáciu kratšiu o polovicu než imunologicky naivní (neimúnni) jedinci. Jedinci

očkovaní acelulárnou vakcínou mali v prvom polčase nižší počet baktérií než naivní, avšak ostával pomerne vysoký až do konca ochorenia, a kolonizácia trvala celkovo o 10% dlhšie. Acelulárna vakcína teda nebránila nakazeniu, kolonizácii dýchacích ciest, ani neskrátila dobu nákazlivosti, v istom zmysle skôr naopak. Priamy experiment výsledky potvrdil – po infikovaní, jedinec očkovaný acelulárnou vakcínou preniesol ochorenie na ďalšie zvieratá. Vakcína teda nedokázala zabrániť prenosu ochorenia.

Tím hľadal vysvetlenie a najprv skúmal titre protilátok, no acelulárna vakcína dosahovala v tomto smere výborné výsledky. Zistili však odlišnosti v imunitnej odpovedi: prirodzená imunitná reakcia zahŕňa najmä bunky Th1 a Th17, ktoré sú kľúčové pre boj s extracelulárnou infekciou. Celulárna vakcína má podobný, no podstatne slabší efekt. V protiklade, acelulárna vakcína stimuluje predovšetkým Th2 bunky, čím síce vyvoláva tvorbu protilátok IgG ktoré znižujú účinok PT a tým zmierňujú priebeh ochorenia, no odolnosť slizníc nevyvoláva. V pláne sú ďalšie štúdie, ktoré by mali vniesť viac svetla do záhad čierneho kašľa a s tým súvisiacej imunity, a umožnili tak vznik účinnejších vakcín.[563] FDA na základe štúdie oznámila, že acelulárna vakcína nemusí brániť nakazeniu a šíreniu nákazy – očkovaní sa môžu nakaziť a šíriť nákazu tak ako neočkovaní.[562]

Čo s výsledkami?

Výsledky experimentálnych štúdií podávajú komplikovaný a nie príliš optimistický obraz o možnostiach a slabinách vakcíny. Ako ich však skĺbiť s kontrolovanou štúdiou Trollfors *et al*, podľa ktorej očkovanie malých detí jednokomponentovou vakcínou znížilo chorobnosť rodičov a súrodencov o 38-60%?

Vzhľadom k vyššieuvedenému, tieto zistenia sú prekvapivé a žiadajú si hlbšie objasnenie. Nedajú sa považovať za priamy dôkaz existencie efektívnej kolektívnej imunity v populácii, nakoľko sa skúmali nedávno trikrát očkované malé deti, a to počas 2-3 rokov plus pol roka v otvorenej časti. Výsledky štúdie sa teda týkali obdobia najvyššej účinnosti vakcíny. Dá sa právom predpokladať, že s odstupom 5, 10 a viac rokov od posledného preočkovania by akákoľvek hypotetická efektívnosť vakcíny v znižovaní prenosu ochorenia výrazne klesla. Takýto výskum chýba.[572]

Aj ďalšie osobitosti štúdie oslabujú jej význam z hľadiska všeobecnej kolektívnej imunity. Štúdia sa odohrala v špecifických podmienkach, kde najprv očkovanie prebiehalo 13 rokov "neúčinnou" celulárnou vakcínou, a ďalších 12 rokov neprebiehalo vôbec, takže deti neboli očkované a až 10% z nich prekonávalo čierny kašeľ. Celková chorobnosť obyvateľstva bola takmer 300 na 100 000, čiže išlo o obdobie vysokého výskytu ochorenia kde mohla byť nielen odlišná dynamika šírenia ochorenia, ale aj veľmi silný efekt predpojatosti pozorovateľa (viz vyššie). Nie je jasné, aké výsledky by sa objavili v celkom odlišnej epidemiologickej situácii, ktorá panuje napríklad na Slovensku (chorobnosť max. 25 na 100 000 obyvateľov).

Jedno z teoretických vysvetlení, ktoré sa ponúka: potlačenie aktivity pertusického toxínu protilátkami z očkovania znižuje mieru kolonizácie (síce menej účinne než celulárna vakcína, ale predsa), a pri menej intenzívnej kolonizácii je lepšia šanca, že nakazený jedinec šíri do svojho okolia menšiu infekčnú dávku, takže sa s ňou aspoň niektoré osoby v okolí vysporiadajú bez prepuknutia ochorenia. Nedoriešeným problémom ostáva, ako dlho môže takýto účinok u očkovaného exponovaného jedinca fungovať, a čo sa stane, keď hladina cirkulujúcich protilátok klesne. Klinicky ochorie, alebo bude prekonávať mierne či bezprízna-kové ochorenia s potenciálom tichého šírenia nákazy?

Ďalšou otázkou je, ako ovplyvňovala chorobnosť dospelých údajne "neúčinná" celulárna vakcína, ktorou boli kedysi očkovaní; mohla zmierniť priebeh ochorenia, alebo zvýšiť toleranciu voči prípadným nižším infekčným dávkam pochádzajúcim od očkovaných detí? Ako by dopadli dospelí očkovaní acelulárnou vakcínou, alebo vôbec neočkovaní?

Inou možnosťou je, že potlačenie aktivity PT spôsobí zmiernenie príznakov ochorenia, napríklad kratší alebo slabší kašeľ, čím klesá šírenie infekcie. Ide však zatiaľ o nepreukázané hypotézy.

Ďalšou otázkou je, aký by bol účinok novších viackomponentových vakcín, nakoľko majú podstatne slabšiu protilátkovú odozvu kvôli mnohonásobne nižšej dávke antigénu.[574] Do hry vstupujú aj ďalšie fenomény, akým je prvotný antigénový hriech, alebo nejasný a možno negatívny dopad prídavných komponentov na efektívnosť likvidácie baktérií, ako ukázali Weingart *et al*. Názory na vplyv jednotlivých antigénov sú veľmi rôzne.[358][576] Ak je podstatnou zložkou PT, ako tvrdil Trollfors, tak viaczložkové vakcíny by mohli byť menej účinné. Ak sú dôležitejšie iné antigény, ako tvrdí Cherry, tak účinnosť novších vakcín by bola vyššia.

Štúdia v skutočnosti nebola kontrolovaná placebom, kontrolná skupina dostala vakcínu proti záškrtu a tetanu. Mohla táto vakcína negatíve ovplyvniť odolnosť voči čiernemu kašľu? Nevieme, no medzi zložkami čierneho kašľa a záškrtu sú pozorované interakcie, takže bezpochyby tu panujú nejaké neznáme imunologické efekty. Nedá sa teda hovoriť o placebe.

Výsledky štúdie sú však celkovo otázne vo svetle Cherry-ho analýzy, podľa ktorej jednokomponentová

švédska vakcína mala v tom čase veľmi slabú účinnosť v prevencii ochorenia, a štúdie tejto vakcíny boli silno skreslené.[576] Možno si napokon Trollforsova štúdia nezaslúži takú pozornosť, aká sa jej venuje, a každopádne nie je celoplošným dôkazom kolektívnej imunity v populácii. To však neznamená, že ju budeme ignorovať – ukazuje, že za určitých podmienok by určitý typ vakcíny aspoň krátko po očkovaní mohol aspoň do nejakej miery znižovať prenos ochorenia, alebo možno prenos vážneho ochorenia. Mechanizmy ostávajú rozporuplné a slabo objasnené.

Funkčnosť hypotézy kolektívnej imunity v populácii sa argumentuje zvyčajne epidemiologickými štúdiami,[575] ktoré sú síce zaujímavým pohľadom do minulosti, no sú náchylné na rôzne predpojatosti, o ktorých hovorí Cherry[358][576] a nemajú charakter vedeckého dôkazu.

Dopady očkovania

Dostupné štúdie vysvetľujú, prečo protilátky z očkovania súčasnými vakcínami z princípu pravdepodobne nemôžu zabrániť infekcii baktériou čierneho kašľa, teda nemôžu zabrániť nakazeniu; ba naopak, môžu dokonca spočiatku zvyšovať šancu infekcie na úspech. Podľa niektorých autorov, ich potenciálny kladný vplyv zrejme spočíva len v zmiernení priebehu ochorenia u očkovaného, a to najmä vďaka potláčaniu aktivity bakteriálneho toxínu (PT), a miernemu sťaženiu prichytenia baktérií k sliznici.[5][24][27][63][84][88][101][48][102][134-136][301-304][562][563]

Čoraz zreteľnejšie sa ukazuje, že vakcínami nie sme schopní vyvolať takú účinnú, komplexnú a trvalú imunitnú odozvu, akú vyvinie imunitný systém pri prirodzenej likvidácii infekcie. Tým však problém nekončí - výskumy odhaľujú stále nové a nečakané, aj negatívne vplyvy vakcíny na imunitný systém. Cherry postuloval pojem "*prvotný antigénový hriech*" - vakcína donúti imunitný systém reagovať na antigény určitým spôsobom, ktorý pretrváva v imunitnej pamäti, a pri neskoršom kontakte s týmito antigénmi má tendenciu reagovať podobne, pričom si menej všíma iné antigény - takže pri stretnutí so skutočným čiernym kašľom očkované deti vykazujú menšiu odozvu na prítomnosť tých antigénov, ktoré neboli súčasťou vakcíny (napríklad ACT), než neočkované deti.[296] To má samozrejme negatívny dopad na rýchlosť likvidácie baktérií.[101][134][301-303] Ďalšie štúdie potvrdili túto teóriu a autori žiadali zmeny v acelulárnych vakcínach.[299]

B parapertussis sú baktérie príbuzné s *B pertussis* a spôsobujú ochorenie, ktoré je bez laboratórnych vyšetrení nerozoznateľné od čierneho kašľa. Long *et al* skúmali vplyv acelulárnej vakcíny proti čiernemu kašľu a zistili, že očkované myši vykazujú po infekcii pľúc 40-násobne vyšší počet baktérií *B parapertussis* než neočkované. Pôvodne autori uvažovali o možnosti, že očkovanie jednoducho vytvorilo konkurenčnú výhodu pre *B parapertussis*, avšak táto hypotéza sa nepotvrdila a skutočný mechanizmus pravdepodobne súvisí jednak s "prvotným antigénovým hriechom", a jednak s celkovou deformáciou reakcie imunitného systému očkovaním - pre účinnú obranu slizníc voči *B parapertussis* i iným baktériám je potrebná silná zápalová reakcia Th1 imunity s rýchlym zásahom neutrofilov, avšak očkovanie posúva imunitný systém k reakcii Th2, charakteristickej produkciou protilátok, čo bráni efektívnej obrane a umožňuje baktériám úspešnú infekciu.[297][298][345]

Tieto poznatky ukazujú, že očkovanie nielenže nemusí znížiť cirkuláciu cieľového mikroorganizmu (*B pertussis*), ale môže ešte aj zvýšiť cirkuláciu celkom iných mikroorganizmov a tým zvyšovať šírenie iných ochorení.

Už počas švédskej klinickej štúdie acelulárnej vakcíny v roku 1988 nečakane umreli 4 deti na ťažké infekcie (zápaly pľúc a meningitídy) v krátkej časovej súvislosti po očkovaní. Výskumníci pripustili, že súvislosť medzi očkovaním a oslabením imunity voči baktériám (v tomto prípade najmä *Haemophilus Influenzae B* a *Neisseria B*) sa nedá dokázať ani vyvrátiť.[317]

Experiment: preočkovania adolescentov a dospelých

Viacerí autori reagovali na zistenia o živej cirkulácii baktérie v populácii a ohrozovaní detí očkovanými súrodencami odporúčaním, aby sa imunita adolescentov a dospelých posilňovala ďalšími preočkovaniami. Rovnakú argumentáciu používal úrad verejného zdravotníctva a ministerstvo zdravotníctva v roku 2010 pri pretláčaní preočkovania do povinného očkovacieho kalendára vo veku 13 rokov,[318] hoci v dôvodovej správe v legislatívnom procese bol uvedený (celkom správne) len dôvod zníženia výskytu ochorenia u očkovanej skupiny. Objavili sa aj špekulácie o možnosti pridruženia vakcíny proti čiernemu kašľu k pravidelnému plošnému preočkovaniu dospelých proti tetanu raz za 15 rokov, ktoré bolo len nedávno rozšírené o preočkovanie proti záškrtu.

Cocoon stratégia

Výrobca vakcíny nečakal, pokým sa tak stane, a svoj marketing sústredil práve na posolstvo (ktoré sa dá vnímať aj ako hra na city), aby dospelí očkovaním seba chránili deti (predovšetkým zrejme svoje).

Reklamný leták na vakcínu Boostrix (GSK) v revízii 3/2010 uvádzal nasledovné tvrdenie: "*Boostrix – očkovaním dospelých chráni nielen ich zdravie, ale aj neočkované alebo čiastočne očkované dojčatá*". Čitateľ by zaiste predpokladal, že takéto sebavedomé tvrdenie musí byť podložené pevnými vedeckými

dôkazmi. Leták sa v tomto bode odvoláva na 2 články. Čitateľ ich preštudovaním zistí, že ide len o prehľadové články a nie o výsledky nejakého kontrolovaného experimentu.

Prvý článok (Rothstein, 2005)[62] hovorí o tom, aké je dôležité zlepšiť kontrolu čierneho kašľa, a uvádza, že vhodným spôsobom je očkovanie dospelých. Keďže necituje žiadny dôkaz ani referenciu, dá sa to považovať skôr za túžobné želanie.

Druhý článok (Forsyth, 2005)[63] predstavuje výstupy GPI zo stretnutia 37 odborníkov zo 17 krajín, ktorí diskutovali o ďalších možnostiach boja s čiernym kašľom. Hlavným a v podstate jediným uvažovaným opatrením je tu opäť očkovanie a zvažuje sa niekoľko variant. Článok je hodnotný svojím otvoreným pomenovaním problémov súvisiacich s navrhovanými opatreniami. Tieto problémy sa dajú zhrnúť nasledovne:

- neexistujú dostatočné údaje o dĺžke trvania účinku preočkovania u dospelých ale väčšina schém bude pravdepodobne nechávať veľké nechránené obdobia
- neexistujú údaje o bezpečnosti tak početného preočkovania
- neexistujú dôkazy o tom, že by preočkovanie bránilo šíreniu ochorenia, napr. že by očkovanie dospelých chránilo deti pred nákazou!

Vzniká tu viacero otázok: Prečo výrobca cituje štúdiu, ktorá v podstate spochybňuje jeho tvrdenie? A ako vôbec môže výrobca propagovať vakcínu pomocou tak slabo podloženého tvrdenia? A to práve v bode, od ktorého pravdepodobne významne závisí jej predaj?

Tieto okolnosti sú zaujímavé aj z ďalšieho dôvodu; v praxi sa na väčšine štúdií o ktorejkoľvek vakcíne spolupodieľa nejakým spôsobom jej výrobca, zvyčajne ju financuje a poskytuje svojich zamestnancov (tento konflikt záujmov je dôvodom, prečo treba k takýmto štúdiám pristupovať obozretne). Výrobca má teda najlepší prehľad o akomkoľvek výskume, ktorý sa okolo vakcíny odohral. Ak výrobca použil na podporu svojho tvrdenia tak slabé argumenty (2 prehľadové články s vecným obsahom v rovine "čo by bolo keby"), potom to nasvedčuje, že žiadny jednoznačný vedecký dôkaz zrejme neexistuje, alebo prinajmenšom neexistoval v čase publikovania letáku.

Obdobné tvrdenia, ako na reklamnom letáku, uvádzal výrobca aj na svojej webstránke.[561] Keďže som pre tento článok chcel v záujme objektivity použiť maximálnu mieru vedeckých dôkazov, vrátane najlepších dôkazov výrobcu, obrátil som sa v apríli 2012 na autorku článku s otázkou, či pre tvrdenia o kolektívnej imunite existujú nejaké vedecké dôkazy, nakoľko som dovtedy našiel iba dôkazy v neprospech týchto tvrdení. Odpovedal mi odborný konzultant firmy – poukázal na vtedy už zverejnený náhľad tohto môjho článku o kolektívnej imunite, s tým, že problematiku mám obšírne zmapovanú a pochybuje, že by jeho odpoveď zmenila môj názor. Oponoval som mu, že vedecké dôkazy by mali existovať nezávisle od môjho názoru, a hoci sa snažím zachovať objektivitu, môžem vychádzať len z tých dôkazov, ktoré mám. Celkový výsledok komunikácie bol taký, že žiadny dôkaz mi nebol poskytnutý.

Pozrime sa teraz podrobnejšie na odporúčania preočkovávať pravidelne dospelých. Zjavne sú plne závislé na hypotéze kolektívnej imunity a spočívajú na dvoch predpokladoch:

1. že šírenie ochorenia zaočkovanými je zaprí-činené len vyprchanou imunitou, a že teda preočkovaním je možné navodiť imunitu v takej forme, že zabráni nielen klinickému ochoreniu, ale aj samotnej nákaze. Lenže (a Forsyth *et al* to hovoria celkom jasne): neexistuje dôkaz o tom, že by tento predpoklad bol správny.[63] Dodajme, že ďalšie predložené dôkazy ho vonkoncom nepodporujú.
2. že preočkovania zabezpečia takúto ochranu na dostatočne dlhú dobu, aby signifikantne prispeli k ochrane zraniteľnej populácie. Forsyth *et al*, a nielen oni, o tomto oprávnene pochybujú.[63] S týmto bodom sú totiž značné teoretické i praktické problémy.

V prvom rade sú obavy, aký dopad môže mať tak početné preočkovávanie – doterajších 5 dávok do 13 rokov sa má rozšíriť o ďalšie pravidelné dávky v dospelosti. V prípade vakcíny proti tetanu totiž pričasté preočkovanie spôsobuje alergickú hypersenzitívnu reakciu typu III (Arthus). Keďže čierny kašeľ sa doteraz nikdy tak masívne nepreočkovával, nedá sa vylúčiť, že môže takisto spôsobiť nejaké závažné imunologické reakcie.

V druhom rade, a aj z vyššieuvedeného dôvodu, je značne nereálne, očakávať preočkovávanie celej dospelej populácie tak často, aby sa udržala čo najvyššia úroveň ochrany. Nevieme ani, ako často by bolo preočkovanie potrebné, ale dostupné výskumy naznačujú, že protilátky u väčších detí, adolescentov a dospelých ustupujú oveľa rýchlejšie než u menších detí. Chorobnosť detí preočkovaných vo veku 11-12 rokov prudko stúpa už o rok-dva neskôr. U adolescentov a dospelých podľa niektorých štúdií už do 6 mesiacov klesnú protilátky o 58%/39% a do 18 mesiacov až o 73%/56%. Do 2-9 rokov klesnú pod laboratórne merateľnú úroveň, do 4-13 rokov sú úplne nezistiteľné. Pri celulárnej vakcíne, už po 12 rokoch od plného

zaočkovania môže byť zraniteľnosť populácie voči ochoreniu až 95%.[442][85-86][69]

Časté preočkovanie je navyše veľkou záťažou pre zdravotnícku sieť. Omnoho schodnejším spôsobom je len rozšíriť vakcínu podávanú pravidelne proti tetanu a záškrtu aj o zložku čierneho kašľa. Lenže 15-ročný interval je pridlhý a ponecháva veľké okno, v ktorom je akýkoľvek účinok vakcíny už nepravdepodobný. Väčšina populácie by tak stále bola "nechránená" (a musíme pripomenúť vážne dôvody domnievať sa, že ani najvyššia dosiahnuteľná zaočkovanosť nemusí ovplyvniť šírenie ochorenia žiaducim spôsobom, ba môže ho ovplyvniť spôsobom nežiaducim).

Očkovanie adolescentov a dospelých sa reálne dá odôvodniť len prevenciou klinického ochorenia (resp. zmierňovaním priebehu ochorenia) u očkovaných, čo však zvyčajne nie je nutné a ochranný účinok je zatiaľ preukázaný len pomerne krátkodobo. Po stránke propagovanej ochrany malých detí môžeme očkovanie považovať za experiment, keďže, zdá sa, úplne chýbajú základné údaje a jasné dôkazy o efektivite vakcíny v tejto rovine použitia. Priznáva to aj konkurenčný výrobca, firma Sanofi Pasteur, vo svojom reklamnom letáku na vakcínu Adacel: "*Nie je známe, či očkovanie adolescentov a dospelých proti čiernemu kašľu zníži riziko prenosu na dojčatá.*"[441]

V Austrálii vláda od 30.6.2012 zrušila bezplatnú dostupnosť vakcíny pre rodičov detí. Národná expertná komisia PBAC totiž "*po preskúmaní najlepších súčasných vedeckých dôkazov skonštatovala, že stratégia zakukľovania nemá klinickú efektívnosť*".[353] Komisia zvažovala v roku 2011 podania od dvoch výrobcov acelulárnej vakcíny – GSK a Sanofi Aventis. Komisia akceptovala dôkazy vo forme klinických skúšok o tom, že vakcína má vysokú účinnosť v tvorbe protilátok a v prevencii klinického ochorenia u očkovaných dospelých. Avšak miera rizika prenosu ochorenia z rodičov na deti bola len približne odhadnutá, a nejasnosti ostali aj ohľadom prevencie atypických a subklinických ochorení, ich úlohy v prenose ochorenia na deti a ďalších aspektoch. Komisia skonštatovala, že nie sú dostupné jasné dôkazy vo forme klinických skúšok, ktoré by vyhodnotili účinnosť očkovania dospelých (rodičov) v prevencii nákaz u detí. Preto nebolo možné vyhodnotiť efektívnosť opatrenia a komisia v oboch prípadoch podanie zamietla.[570][571]

Ak by sa aj v budúcnosti objavil vedecký dôkaz o účinnosti cocoon stratégie, jej efektívnosť bude aj tak tvrdým orieškom. V kanadskej štúdii ju odhadli nasledovne: aby sa predišlo jednému úmrtiu dieťaťa na čierny kašeľ, treba zaočkovať milión rodičov, za optimistických predpokladov, že vakcína bráni prenosu ochorenia a má 85% účinnosť,[359] čo je, ako sme si už ukázali, pochybné. Vyššiu efektívnosť by očkovanie mohlo dosiahnuť teoreticky pri vyššom výskyte ochorenia, napr. 3300 očkovaní ako prevencie jedného ochorenia,[580] no stále ide len o odhady. Účinnosť zaočkovania oboch rodičov v znížení rizika ochorenia dieťaťa možno nie je ani odhadovaných 38%.[577][589]

Záver: Účinok vakcíny je dobre preukázaný v dvoch rovinách: tvorba protilátok a zníženie výskytu typického klinického ochorenia. Protilátky majú obmedzené trvanie na približne 3-5 rokov u detí a možno ešte menej u dospelých, a samé osebe nemusia znamenať ochranu pred ochorením na čierny kašeľ, a vôbec nie pred infekciou. Vakcína znižuje výskyt klinických prípadov čierneho kašľa u očkovaných, toto však nemusí znamenať významné zníženie počtu prípadov ochorenia celkovo, ktoré väčšinou prebieha mierne alebo subklinicky. Pravdepodobne ide skôr o dôsledok úniku ochorení pred diagnostikou vďaka atypickému priebehu. Sú rôzne názory na otázku, či zmiernenie príznakov znižuje alebo zvyšuje šírenie ochorenia.

Neexistuje dôkaz, že by vakcína v nasadení podľa súčasného očkovacieho programu zabraňovala prenosu ochorenia v populácii a dostupné výskumy túto možnosť skôr nepodporujú. Navyše, dlhodobá skúsenosť s jej používaním ukazuje, že vakcína nielenže neprerušila cirkuláciu baktérie, ale podiel formálne chránených jedincov je z pohľadu celkovej populácie zanedbateľný, približne na úrovni 5,1% alebo aj nižšej. Ak by aj hypoteticky existovala ochrana pred nakazením a nákazlivosťou, bola by zrejme ešte nižšia.

Z týchto dôvodov vakcína nielenže pravdepodobne nemá žiaduci vplyv na vytvorenie kolektívnej imunity, ale je dokonca možné, že jej vplyv je skôr negatívny.

4. Vírusové vakcíny rôzne

4.1. Polio

V tejto kapitole sa pre úplnosť pozrieme aj na živú polio vakcínu, hoci v súčasnosti sa používa už len inaktivovaná.

Klasifikácia

Poliomyelitída (polio) je vírusové ochorenie, ktoré zvyčajne (až u 95% chorých) prebehne subklinicky – bez akýchkoľvek príznakov alebo ťažkostí. Približne 4-8% chorých ho prekoná ako nešpecifickú ľahkú vírusovú infekciu podobnú nádche (tzv. *abortívne polio*). Približne 1-2% pacientov prekoná tzv. *neparalytické polio*, ktoré je charakterizované bolesťou hlavy, hyperestéziou alebo parestéziou či asymetrickou slabosťou

končatín, stuhlosťou šije, zvyčajne 2 týždne po prekonaní úvodného ľahkého ochorenia. Diagnostikované býva ako "vírusová meningitída" a príznaky vymiznú do 2-10 dní, po ktorých nastáva úplné uzdravenie. Len malý zlomok ochorení prebehne ako *paralytické polio*; podiel paralytických ochorení ku celkovému počtu sa odhaduje na 1:50-1:1000, najčastejšie 1:200 (0,5%).[89][602] Z následkov paralytickej formy ochorenia sa polovica pacientov úplne uzdraví do 2 rokov, mnohým sa aspoň zlepší pohyblivosť, a len menšia časť ostane natrvalo postihnutá.[107-111][89][602] Úmrtnosť paralytických foriem je 2-5% u detí a 15-30% u dospelých a je spôsobená zlyhaním dýchania.[89] Ako uvidíme, tieto fakty sú dôležité pre hodnotenie historického vplyvu vakcíny.

Dve vakcíny

Keď hovoríme o očkovaní proti poliomyelitíde, hovoríme v skutočnosti o dvoch diametrálne odlišných vakcínach. Ako uvidíme, tento fakt značne komplikuje hodnotenie vplyvu vakcíny na výskyt ochorenia a na hypotézu kolektívnej imunity.

Salkova inaktivovaná vakcína (IPV) sa podávala injekčne. Jej výroba spočívala v pomnožení vírusov na živých tkanivách (napr. opičích semenníkoch alebo obličkách) a inaktivácii vírusov formaldehydom.[654] Tento princíp bol podobný ako pri starších toxoidových vakcínach (tam pridané hliníkové soli slúžili ešte na zosilnenie imunitnej odpovede), a keďže ide o veľmi odlišný proces oproti prirodzenému ochoreniu, reakcia organizmu je "umelá" - jednostranne zameraná len na produkciu protilátok, a účinnosť tejto vakcíny je len krátkodobá a obmedzená.

Sabinova atenuovaná (oslabená) živá vakcína sa podávala ústne vo forme kvapiek, preto sa nazýva aj ako *orálna* polio vakcína (OPV). Jej vývoj bol náročnejší – pomnožené vírusy boli len oslabené, ale stále aktívne. Očkovanie v podstate predstavovalo slabšiu verziu skutočného ochorenia, preto bol jeho účinok trvanlivejší a omnoho viac pripomínal odolnosť získanú prekonaním ochorenia.

Politika vs medicína

Keďže polio sa predstavuje ako úspech očkovania, pozrieme sa podrobne na okolnosti, za akých sa tento obraz úspechu vytváral, aby sme získali trochu zdravého odstupu medzi mýtmi a faktami a mohli sa nezaujate pozrieť na reálne možnosti vakcíny.

Očkovacie programy polio vakcínou boli oslavované ako zázrak medicíny ešte pred ich spustením, a po ňom sa im prisudzovala hlavná zásluha na potlačení ochorenia, a deje sa tak dodnes. Ak ale vezmeme za príklad USA, krajinu ktorá vakcínu vyvinula, treba podotknúť, že úmrtnosť na poliomyelitídu klesala už pred zavedením očkovania.[29][103][327] Výpovede odborníkov pred vyšetrovacou komisiou Kongresu v roku 1962 dokonca odkrývajú, že nasadenie očkovacích programov vyvolalo polio epidémie, a to aj v štátoch, kde sa dovtedy polio nevyskytovalo. Iné štáty hlásili podstatný nárast chorobnosti: New York State a Connecticut 2×, Vermont 3×, Rhode Island a Wisconsin 5×, Massachusetts 6,4× apod. Vynálezca inaktivovanej vakcíny Jonas Salk vypovedal, že od roku 1961 boli všetky prípady polio spôsobené vakcínou.[90][92]s259;[327] Americké úrady to pripúšťajú od roku 1979.[104][327] Epidémie boli pritom často mimosezónne, kopírujúc očkovacie kampane, čo potvrdzovalo vakcínovú príčinu.

Správy o katastrofe sa začali objavovať už 13 dní po začatí kampane. Keďže na pompéznom štarte očkovacej kampane sa spolupodieľal prezident, hľadali sa riešenia, ako jeho, ako aj celý farmako-medický a mediálny komplex, ktorý sa až priveľmi angažoval v prospech vakcíny, ušetriť "zlej publicity". Úrady sa v tejto vypätej situácii vynašli a administratívnymi zmenami v roku 1956 zabezpečili papierový "úspech" vakcíny nezávisle na jej reálnych výsledkoch. Reputácia vakcíny sa však otriasala ďalej, očkovacie a distribučné plány zastavila Kanada a väčšina európskych krajín s výnimkou Dánska.[90][93]s267;[94]s266;[95-97] Západonemecký hlavný hygienik na základe podrobného vedeckého bádania oznámil, že vakcína prudko zvýšila počet prípadov polio v 10-12 štátoch USA i v Nemecku.[92]s259;[94]s258;[153][95][154] Chicago dokonca zaznamenalo najhoršiu epidémiu v histórii (podľa pôvodných kritérií).[93]s264;[150] Januárom 1957 bolo očkovanie zastavené aj v 17-tich štátoch USA.[90][327] Boli preto potrebné ďalšie zmeny. Čo sa teda v USA udialo?

Zmenila sa definícia epidémie.

- Predtým: chorobnosť 20 na 100 000
- Potom: 35 na 100 000.[91][93]s267;

Zmenila sa prípadová definícia ochorenia.

- Predtým sa za paralytické polio považovalo, v súlade s kritériami WHO, keď pacient zaznamenal paralýzu trvajúcu aspoň 24 hodín. Nemusela sa objaviť reziduálna paralýza.[91][141][94]s258;[327]
- Po zmene kritérií v roku 1955, diagnózu "paralytické polio" dostalo len také ochorenie, kde paralýza trvala 30-60 dní, resp. sa preukázala reziduálna paralýza pri dvoch vyšetreniach, a to 10-20 a 50-70 dní od začiatku ochorenia. Tieto kritériá sa priblížili kritériám z klinických skúšok v roku 1954.[91][94]s258;[327][329]
- Predtým sa diagnóza stanovovala len na základe klinických príznakov.
- Po zmenách, diagnóza vyžadovala laboratórne potvrdenie. Vzhľadom k tomu, že odbery mozgomiešneho moku mohli spôsobiť prienik vírusu

z krvi do mozgu a spôsobiť najťažšiu formu ochorenia,[112] laboratórne vyšetrenia sa u ľahších prípadov často radšej ani nerobili a neboli už teda diagnostikované ako polio.
- Okrem toho, akýkoľvek prípad poliomyelitídy, ktorý nastal do 30 dní po očkovaní, sa označil za "preexistujúci", inými slovami, pacient "musel byť nakazený už pred očkovaním".[92]s261;[147]

Vzhľadom k základným informáciám z úvodu kapitoly, čitateľ iste poľahky rozpozná, že nové kritériá boli nastavené tak, že sa hlásila už len malá podmnožina prípadov ochorenia – paralytické polio. Takto bol škrtom pera vyrobený "ústup" poliomyelitídy (viz.[341]), a alikvótne k tomu "vzrástol" počet prípadov "nešpecifickej" alebo "aseptickej meningitídy", ktorá stále ročne postihuje 30 000-50 000 Američanov.[90][92-100][327][329][340]

Popravde, zmena kritérií nebola vyslovene zlá, a zaiste viedla k vyššej presnosti diagnostiky; vďaka predošlým širokým kritériám sa predtým ako polio označovali aj iné meningitídy, napríklad spôsobené vírusom coxsackie B, echo 6, 9 alebo enterovírusom 71. Avšak faktom tiež je, že zmena kritérií absolútne znemožňuje historické hodnotenie proklamovanej efektivity vakcíny; po takejto zmene kritérií musel výskyt poliomyelitídy papierovo prudko klesnúť, a to celkom nezávisle od toho, či by sa vôbec použila nejaká vakcína alebo nie, a akú by mala účinnosť. Navyše, počet zaočkovaných detí bol v tom čase ešte príliš malý na to, aby sa akákoľvek vakcína, účinná či neúčinná, mohla výrazne podpísať na ústupe ochorenia.[100][327][350]

Ďalšie okolnosti, ktoré vplývali na zníženie počtu hlásení:
- Pred rokom 1954, ak lekár označil ochorenie za paralytické polio, robil tým pacientovi službu, pretože tým klesli poplatky za hospitalizáciu.[91]s88;[327]
- Pri zavedení plošného očkovania bola verejnosť masívne ubezpečovaná o účinnosti a bezpečnosti vakcíny. Vnímala veľmi citlivo, keď očkovaný človek dostal polio, preto sa vynakladalo všemožné diagnostické úsilie, aby sa preukázalo, či v danom prípade skutočne šlo o polio. Pred rokom 1954 bola takto podrobná diagnostika nemysliteľná.[91]s89;[94]s255
- Predpojatosť pritom viedla lekárov, aby u neočkovaných dávali diagnózu polio omnoho ochotnejšie než u očkovaných.[92]s260
- V máji 1955 sa v štatistikách chorobnosti zmenilo slovko "ohlásené" na "akceptované". Znamenalo to, že USPHS už nezaradil každý ohlásený prípad do štatistík, ale len ten, ktorý splnil stanovené kritériá. Tým sa nielen zdeformovali štatistiky, ale už len oddialením zaradenia prípadov do štatistík o niekoľko mesiacov sa znemožnilo aktuálne sledovanie dopadu (nežiaducich účinkov) vakcín nasadených v kampaniach v jednotlivých oblastiach.[100]s143
- Laboratórna diagnostika nebola štandardizovaná, čo viedlo k nepredvídateľným skresleniam.[92]s261

Ako vidíme, mnoho faktorov vplývalo na papierový ústup polio a to dokonca nezávisle od toho, či vakcína situáciu vôbec nejako zlepšovala. Dokonca, keby sme mali argument o "historickom ústupe" dotiahnuť do dôsledkov, mohli by sme pomocou neho dokázať aj pravý opak, a síce že vakcína zvýšila výskyt poliomyelitídy, pretože v rokoch 1958-9 počet prípadov stúpol, a v tom čase bolo zaočkovaných podstatne viac ľudí než v rokoch 1956-7.[92-100] Oproti roku 1957, v roku 1958 nastalo o 50 a v 1959 o 170% viac prípadov paralytickej formy ochorenia.[91]s86

Účinnosť vakcíny. Salk vs Sabin

Pri hodnotení účinnosti čelíme zásadnému problému: rôzne populácie boli očkované rôznymi, zásadne odlišnými vakcínami. V určitých obdobiach sa plošne používala Salkova inaktivovaná vakcína (IPV), inokedy zase Sabinova živá oslabená vakcína (OPV). Znamená to však zároveň, že zlyhanie ktorejkoľvek z nich v ktoromkoľvek kritériu hypotézy kolektívnej imunity, znamená narušenie kolektívnej imunity ako takej, pretože neprípustne veľká časť populácie zostane nechránená.

Už od začiatku používania boli pochybnosti o **dĺžke trvania** ochrany Salkovej vakcíny. Nebolo jasné, či vôbec trvá dlhšie ako rok.[114] MPU písala: "*neexistujú dôkazy o akejkoľvek trvalej imunite*".[119] Úrady neskôr nariadili preočkovávanie 4. a 5. dávkou,[115] avšak po 4 rokoch plošného očkovania a podaní 300 miliónov dávok vakcíny, v roku 1959 nastalo 6000 prípadov paralytickej poliomyelitídy, z toho 1000 bolo u osôb zaočkovaných 3 a viac dávkami vakcíny.[91]s84

Sabin a Salk zastávali protichodné názory ohľadom efektívneho očkovania. Sabin tvrdil, že Salkova IPV nezaručuje doživotnú imunitu a že ak jej účinok vyprchá do dospelosti, tak populácia dospelých začne byť ohrozovaná ochorením, ktoré je v dospelosti omnoho závažnejšie.[117] Toto napokon platí aj pre viaceré ďalšie vakcíny, ako si neskôr ukážeme. Štúdie preukázali, že protilátky pri IPV u mnohých očkovaných vyprchajú už do 5 rokov,[91] čo nijako neprekvapuje, keďže podobné zistenia sa neskôr preukázali aj u viacerých iných inaktivovaných vakcín.

Ďalším problémom, ktorý komplikuje hodnotenie účinnosti vakcíny, sú veľké rozdiely v **imunogénnosti** jednotlivých kmeňov vírusu, obsiahnutých vo vakcíne.[124] Kleinman zistil po 2 roky po sebe, že z detí, ktoré dostali 3 a viac dávok vakcíny, do 18 mesiacov od poslednej dávky už vyše 50% nemalo protilátky proti kmeňom I a III a 20% proti kmeňu II; kmeň I pritom zodpovedá za 85 a kmeň III za 12% paralytických prípadov.[91]s90;[142] Problémy s menšou odozvou neskôr riešili výrobcovia zvýšením dávky antigénu pre problematické typy vírusu.[159] Úplne sa ho nezbavili,[444] no môžeme predpokladať, že vďaka týmto úpravám sú novšie vakcíny o niečo účinnejšie než boli pôvodné.

Problémy pôvodných vakcín boli vážne. Cox tvrdil, že firma Lederle sa zriekla zámeru výroby inaktivovanej vakcíny preto, lebo "nebolo možné vyrobiť dobrú vakcínu" – musela by obsahovať aspoň 100 miliónov vírusových častíc, avšak iní výrobcovia sa nevedeli dostať cez 10-30 miliónov, a "dobrá" vakcína by teda musela byť 5-10× drahšia.[91]s90 Výrobcovia údajne nerobili rutinné merania, ale náhodne sa zistilo, že počty vírusov sa v jednotlivých výrobných sériách značne líšia; u jedného výrobcu zistili vládni výskumníci z New Yorku až 600-násobné rozdiely v potencii vakcíny, iný výskum USPHS odhalil 60-násobné rozdiely. V roku 1957 vakcína najväčšieho výrobcu nespĺňala ani minimálne požiadavky potencie, a tak USPHS požiadavky zmiernil a zachránil vakcínu.[91]

Klinické skúšky, vrátane hlavných, ktoré mali preukázať efektívnosť vakcíny, boli nevídaných parametrov a vošli do histórie, avšak mali **štatistické nedostatky**, napríklad ako kontrolnú skupinu používali mierne odlišnú populáciu, a záviseli od diagnostiky, ktorá sa čoskoro ukázala ako nespoľahlivá, a sú dokorán otvorené pre chyby,[113][92]s260;[146] čo pripustil aj vedúci štúdie.[120] Preto proklamovaná účinnosť 72% voči paralytickým formám ochorenia u detí vo veku 8-9 rokov, ktoré hlásala výsledná tzv. Francisova správa, nebol spoľahlivý údaj; na schválenie vakcíny však boli ohromné tlaky, takže ju zástupcovia USPHS údajne schválil ešte pred prečítaním plného znenia správy.[91] [94]s253;[95][653] Profesor Meier, významný štatistik, s Kaplanom spoluautor článku, ktorý zaznamenal neuveriteľných 30 000 citácií, sa spolu s žurnálom *Science* pokúšal rozprúdiť debatu o vykonaní nových, konkluzívnejších skúšok, predovšetkým z pohľadu bezpečnosti,[121-122] ale narazil na hlboké mlčanie autorít. Epidemiológ Kleinman, účastník vývoja vakcíny ukázal, že ak sa pri návrhu štúdie nevezme do úvahy sezónnosť ochorenia, rozptyl výslednej účinnosti vakcíny môže byť nesmierny: 83 vs 24% pri 2 dávkach.[91]s89 Lekár a štatistik Greenberg v roku 1960 v rámci panelu odborníkov skonštatoval, že podľa jeho výskumu, dostupné údaje o efektívnosti vakcíny boli zmanipulované (hlavne zo strany médií) v prospech vakcíny a že skutočná efektívnosť vakcíny, žiaľ, ostáva neznáma.[92-100] Profesor štatistiky Brownlee označil 59% Francisovej správy za štatisticky neplatných kvôli absencii vhodnej kontrolnej skupiny, a zvyšných 41% za mierne predpojatých v prospech očkovaných.[92]s260;[146] Aj nemecká 400-stranová štúdia označila Francisovu správu za chybnú. Keďže IPV obsahovala kontaminujúci aktívny vírus, vyskytovali sa prípady, kedy ho očkovaní preniesli na neočkovaných, čo znamenalo šírenie choroby a paradoxne ešte viac skresľovalo štúdie porovnávajúce výskyt u "očkovaných vs neočkovaných", v prospech vakcíny - vakcína bola v skutočnosti zodpovedná za mnoho prípadov polio u neočkovaných, no autority sa ani nepokúšali túto skutočnosť štatisticky skúmať.[92]s261;[147] [95][154][96]

Podrobnejšie o účinnosti inaktivovanej vakcíny

Veľmi podstatným zistením klinických skúšok zostáva, že IPV je **neúčinná v prevencii neparalytických foriem ochorenia**.[91][120] Hoci neskôr boli snahy relativizovať toto poznanie,[556] neexistuje žiadny dôkaz porovnateľnej vedeckej sily, ktorý by dokazoval opak. Vplyv vakcíny na šírenie ochorenia, dôležitý to údaj pre koncept kolektívnej imunity, sa v štúdii nehodnotil, ale z vyššieuvedeného je zrejmé, že nakoľko vakcína nemôže zabrániť, aby sa človek nakazil a ochorel, tak nemôže zabrániť ani šíreniu ochorenia. Ratner k tomu konštatuje: "*treba rozlišovať infekciu od ochorenia … pre pochopenie problému súčasnej vakcíny si musíte uvedomiť, že môžete dostať črevnú infekciu s ochorením alebo bez ochorenia … protilátky z inaktivovanej vakcíny, cirkulujúce v plazme, nemôžu zabrániť infekcii … nemôžu zabrániť nekotrolovateľnému množeniu vírusu v črevách, ani jeho prenikaniu do krvného obehu*". Ochranný účinok vakcíny spočíva v schopnosti protilátok zmenšiť množstvo vírusu cirkulujúceho v krvi, čím sa môže predísť jeho prieniku do mozgu (kde by spôsobil opuch), a tým predísť paralytickej forme ochorenia.[91]s86[328] Podľa niektorých štúdií, ak sa človek zaočkovaný IPV nakazí poliovírusom, tak má síce kratší priebeh ochorenia než nezaočkovaný, no v stolici stále vylučuje značné množstvo vírusu, hoci znížené oproti neočkovanému. Odolnosť voči infekcii mierne vzrástla až po booster dávkach vakcíny; prvá dávka nemala žiadny efekt a na infekciu stačila rovnako malá dávka vírusu ako u neočkovaného.[158][159][657]

Toto sú veľmi závažné poznatky – znamená to, že IPV principiálne nemôže zabrániť prenosu ochorenia,[436]s177 keďže práve množením vírusu na črevnej sliznici sa infikuje stolica, ktorá je hlavným zdrojom

ďalšej nákazy. IPV môže prinajlepšom čiastočne znížiť infekčnosť.

Salk sa snažil obhájiť vakcínu pred kritikou za rýchly pokles protilátok, poukazujúc na to, že u očkovaných sa pri ďalšom kontakte s antigénom (napr. pri preočkovaní) omnoho rýchlejšie vytvoria protilátky než u ľudí, ktorí prišli s antigénom do styku prvýkrát. Na záver však sám konštatuje, že nie je známe, či tento efekt, alebo samotná prítomnosť protilátok, stačí na ochranu pred ochorením.[125]

V súčasnosti sa uvádza výskyt vysokej hladiny protilátok najmenej 4 roky po očkovaní, protilátky boli v nejakej miere namerané aj 10 rokov po očkovaní.[655] CDC uvádza dosť bizarné zhrnutie – trvanie účinku je *"nejasné, no pravdepodobne doživotné"*.[89]

Živá vakcína

Pretože možnosti Salkovej inaktivovanej vakcíny v zabránení šíreniu ochorenia sú "prinajlepšom obmedzené", nádeje sa vkladali do oslabenej živej vakcíny (OPV), ktorá mala, vďaka mechanizmu obdobnému ako pri skutočnom ochorení, vyvolať aj odolnosť slizníc čriev voči infekcii poliovírusom, čo by mohlo mať výraznejší vplyv na obmedzenie šírenia ochorenia.[91][126] Ako teda vyzerali jej výsledky?

Najoptimistickejšie údaje hovoria o 95%-nej účinnosti po 4 dávkach.[89] V pomerne novej štúdii u detí vo veku do 6 rokov, zaočkovaných priemerne 2,8 dávkami OPV, sa protilátky proti typom vírusu 1, 2 a 3 preukázali u 73,4; 94,2; 68,3% detí v uvedenom poradí. Autori to považujú za "dobrú kolektívnu imunitu", napriek tomu, že iba 47,4% malo protilátky voči všetkým trom typom.[127] Protilátky však nemusia znamenať ochranu pred ochorením.[113] Ďalšie štúdie preukázali, že hoci sérové protilátkové titre boli u OPV zvyčajne zreteľne nižšie než u IPV, úroveň ochrany voči infekcii bola podstatne vyššia – na infekciu boli potrebné omnoho vyššie dávky vírusu než pri IPV, a aj v prípade, že k infekcii došlo, množstvo vylučovaného vírusu bolo podstatne nižšie. Tieto výsledky znamenali, že OPV vyvolávala odolnosť slizníc, čo IPV nedokázala, a opäť potvrdzujú, že sérové protilátky samé osebe nie sú meradlom odolnosti, čo opäť relativizuje merané parametre IPV.[159] Účinok OPV na zníženie šírenia vírusu je však len neúplný (80-90% po plnej sérii) a krátkodobý. Dá sa paradoxne posilniť preočkovaním IPV.[657]

SVPIPP, VAPP, VDPP

Problémom oboch typov vakcín bolo, že dokázali spôsobiť polio – jedna kvôli kontaminácii, druhá kvôli princípu činnosti.[104-106][329][338][602] Paralýza zvyčajne zasahovala končatinu, do ktorej bola podaná injekcia, čo potvrdzovalo príčinnú súvislosť.[329][330][331][332][333][334][335]

Keď sa problém preukázal pri IPV, najprv sa tvrdilo, že ide len o chybnú výrobnú sériu od firmy Cutter,[94] a médiá i prezident Eisenhower ubezpečovali verejnosť, že vakcíny iných výrobcov sú účinné a bezpečné.[95][98][99][329] Avšak podľa viacerých vedcov, v skutočnosti Salkova vakcína trpela týmto problémom vo všeobecnosti, z dôvodu veľkej odolnosti poliovírusov voči inaktivácii formaldehydom (14 dní pri koncentrácii 1:4000); tento proces nebol dokonalý kvôli asymptotickému faktoru a Salkova teória inaktivácie sa ukázala chybná. Niektorí vedci upozornili, že aj inaktivovaný vírus sa môže za určitých podmienok reaktivovať. Wilson, vedúci hygienikov v Británii (PHS) doslova vyhlásil, "*nevidím žiadnu možnosť, ako by vôbec mohla akákoľvek vakcína, pripravená Salkovou metódou, byť zaručene bezpečná*" a Veldee zo SRI uviedol, že Salkovou metódou nie je možné vyrobiť vakcínu, ktorá by spĺňala požiadavky na bezpečnosť".[92]s255;[144][93]s264-9;[95-97][155-157];[327][329][342][343][656]

Shannon, vtedajší riaditeľ NIH, spomína na toto obdobie schladenia smelých vedeckých plánov takto:[98]s74 "*Výsledná inaktivovaná vakcína, ktorá sa distribuovala a používala, vyžadovala zmenu výrobných metód a zmenu testov bezpečnosti* [už] *3 týždne po tom, ako sa dostala do používania. Tieto zmeny žiadali redefinovanie základných konceptov, na ktorých sa zakladala tak inaktivácia ako aj bezpečnostné testy. Inými slovami, vývoj predbehol svoj vedecký základ a veľké množstvo ľudí, ktorí mali byť zaočkovaní, sa dostali do vážneho ohrozenia.*" Ako ďalší príklad vymknutia sa vakcíny svojmu vedeckému základu, uvádza objavenie karcinogénneho vírusu SV40 až po niekoľkých mesiacoch masovej produkcie vakcíny. Dodajme, že podobne vírus SIV, ktorý je prakticky totožný s HIV.[327]

Aktívny poliovírus sa opakovane preukázal v rôznych výrobných sériách od rôznych výrobcov,[91]s87;[94][148][149][100];[329][336][434][435][437] dvaja z nich kvôli tomu stiahli vakcínu z trhu[97] (pre úplnosť, procedurálne problémy súvisiace s inaktiváciou sa objavujú aj v súčasnosti).[438] Experimenty na zvieratách ukázali, že aktívny vírus aj v úplne zanedbateľnom množstve (rádovo jednotky vírusových častíc!) dokáže vyvolať ťažké ochorenie. Gard uvádzal, že vakcína v roku 1955 pravdepodobne vyvolala toľko prípadov polio ako predišla, prípady sa však ututlávali. Keď zavedenie bezpečnostných testov odhalilo rozsah problému, produkcia vakcíny v Dánsku bola prerušená. V USA, podľa Chapmana, množstvo aktívneho vírusu vo vakcíne prekonalo najhoršie obavy, čo viedlo k podozreniu, že inaktivovaný vírus sa dokáže reaktivovať. Úrady začali odporúčať, aby sa v rámci mesiaca po

očkovaní nevykonávali tonsilektómie; keby bola vakcína úplne neaktívna, takéto opatrenie by nebolo potrebné; znamená to, že úrady vedeli, že vakcína obsahuje živý vírus.[92]s255-9;[144] Na zasadnutí kongresu 22.-23.7.1955 žiadali Enders a Stanley, laureáti Nobelovej ceny, okamžité stiahnutie vakcíny, a to aj kvôli používaniu nebezpečného vírusového kmeňa Mahoney. Neuspeli.[93]s265 Úrady sa namiesto stiahnutia pokúšali potichu "vylepšiť vakcínu za chodu", až kým bola v roku 1961 uvedená Sabinova oslabená živá vakcína (OPV).[93]s265

Paradoxne, poznatok, že IPV v čase hlavných štúdií zrejme vždy obsahovala aj aktívny vírus, v podstate spochybňuje účinnosť IPV ako konceptu - nikto nevie, či akákoľvek úroveň ochrany touto vakcínou bola vôbec vyvolaná inaktivovaným vírusom, alebo práve kontaminujúcim aktívnym vírusom. Niektorí vedci sa prikláňali skôr k druhej možnosti.[92]s260;[95][100] Bolo by to aj v súlade s vyššieuvedeným tvrdením Coxa o nedostatočnom množstve inaktivovaného vírusu vo všetkých komerčne vyrábaných vakcínach tej doby; v takomto prípade by prítomnosť živého vírusu bola logickým vysvetlením, ako mohli vakcíny vykazovať nejakú účinnosť.

Ako odpoveď na problémy inaktivácie vírusu, k novembru 1955 mali už všetci výrobcovia zavedené zmeny výrobných procesov, napríklad prídavnú filtráciu, ktoré však zároveň znížili aj imunogénnosť a účinnosť vakcíny.[94]s255[151][100] Gard dokonca tvrdil, že tento proces vo výsledku neznamenal nič iné než zriedenie vakcíny, pretože sa odfiltrovali tak aktívne ako aj neaktívne vírusy. Plne s ním súhlasil aj Weller, nositeľ Nobelovej ceny (1954) za výskum, ktorý umožnil vznik vakcíny.[92]s257 Napriek filtrácii, aktívny vírus sa nepodarilo úplne odstrániť.[93]s265

Novšia filtrovaná vakcína bola teda pravdepodobne menej účinná než pôvodná verzia vakcíny, ktorá bola absolvovala slávne klinické testy, avšak ťažko povedať, o koľko.[91]s87;[138][94]s255 Štúdia USPHS, ktorá tvrdila, že k oslabeniu vakcíny nedošlo,[139] bola metodologicky slabá, nemala ani kontrolnú skupinu.[91]s87;[140] Štúdia v Severnej Karolíne ukázala, že jedna dávka bola neúčinná a dve dávky znížili výskyt paralytickej formy len o 60% u detí vo veku 5-9 rokov.[91]s88;[140] Izraelská štúdia tvrdila, že prídavná filtrácia znížila počet vírusových častíc 10-30 násobne.[91] Ratner glosuje, že nikdy sa nepodarilo dostať bezpečnosť aj účinnosť do jednej ampulky.[94]s255;[95] Oficiálne sa samozrejme žiadny problém nepriznal až do roku 1959, a nedôvera k vakcíne bola prelomená hrubou silou – zákonmi o povinnom očkovaní.[94]s256;[152]

Pre ilustráciu, je pikantné, že ešte v roku 2007 v rámci kontroly vytkla FDA firme Sanofi Pasteur, popri množstve iných, aj problémy s preukazovaním overiteľnosti výstupov výrobných procesov, ktoré môžu zodpovedať za inaktiváciu poliovírusov.[684]

Týmto obšírnym pojednaním sú zdokumentované **veľké rozdiely v bezpečnosti aj imunogénnosti** jednotlivých verzií Salkovej vakcíny (IPV). Len v USA boli v rámci dvoch podstatných rokov použité 3 verzie:

1. Verzia 1954, použitá v klinických skúškach. Bola konzervovaná thimerosalom, ktorý má virucídne účinky. Nie je známe, či a do akej miery vakcína obsahovala aktívne vírusy.
2. Verzia spred 27.5.1955, ktorá obsahovala aktívne vírusy. Bola preto nebezpečná (dokázala spôsobiť obrnu a šíriť aktívny vírus v populácii), ale paradoxne bola možno účinnejšia.
3. Verzia po 27.5.1955, ktorá už mohla mať pozmenené výrobné procesy (filtrácia...) a prísnejšie testy na obsah aktívneho vírusu. Bola preto o niečo bezpečnejšia, ale pravdepodobne aj menej účinná.

Vakcíny používané v iných krajinách mohli mať ďalšie odlišnosti vo výrobe, a snahy o zníženie obsahu aktívneho vírusu pravdepodobne postupne viedli k znižovaniu ich účinnosti.[100]

Ďalšie nejednoznačnosti existovali kvôli otázke, kedy je očkovanie najúčinnejšie. Pôvodná klinická štúdia uvádzala najvyššiu účinnosť v prevencii paralytickej poliomyelitídy u detí vo veku 8-9 rokov, ale postupne sa očkovanie presúvalo do nižších vekových kategórií, kde jeho účinnosť nebola tak podrobne skúmaná. V súčasnosti sa očkujú deti v prvom roku života (v 2.-3., 5.-6. a 11.-12. mesiaci). Do veku 6 mesiacov je však imunitná odozva voči IPV slabšia.[159]

Živá vakcína (OPV) zase neoddeliteľne spôsobovala, že očkovaný jedinec vylučoval v stolici aktívny vírus rovnako, ako je to u divokého ochorenia, v trvaní až 6 týždňov. Vážne ochorenie preto mohlo nastať nielen u očkovaného, ale aj u oslabených ľudí v jeho okolí. Diagnóza VAPP – *Vaccine associated paralytic polio* postupne počtom prevýšila prípady divokej obrny.

Napríklad v Rumunsku, pri prvej dávke OPV bolo riziko 1:65 000-95 000 nezávisle od výrobcu. Spomedzi 93 prípadov VAPP za 8 rokov (1984-1992), približne polovica pripadla na očkovaných a polovica na blízke osoby, ktoré sa nakazili od očkovaných. Celkový výskyt VAPP bol v Rumunsku 1 prípad na 183 000 dávok vakcíny, čiže 14× častejšie než v USA. Z toho vyplýva, že socioekonomický status má absolútny dopad na priebeh infekcie, a keď to platí pre vakcínový vírus, tak to zrejme platí aj pre divokú infekciu.[123][329][629] V USA v rokoch 1973-1984 nastalo 105 prípadov, čo predstavovalo 76% paralytických ochorení spôsobených poliovírusom.[629]

Toto zistenie zároveň znamená, že aj v ústupe epidémií polio mohol zohrať hlavnú úlohu práve nárast životnej úrovne obyvateľstva. Krajiny, ktoré sú dodnes postihnuté epidémiami polio, sa vyznačujú veľmi nízkou životnou úrovňou. V Indii sa epidémie polio, vrátane tých spôsobených vakcínovým vírusom z očkovacích kampaní, vyskytujú práve v chudobnej oblasti Utar Pradesh, kde nie je vybudovaná kanalizácia, a práve v období dažďov, kedy dochádza ku kontaminácii vôd.[137] V Pakistane v roku 2011 bolo až 24% chorých aspoň 7× zaočkovaných; zlyhanie vakcíny pripisuje Bhutta podvýžive a deficitu vitamínu A.[300] Tento poznatok pritom vôbec nie je nový, podvyživené deti majú oslabené imunitné funkcie, vrátane podstatne zníženej schopnosti produkcie protilátok IgA.[613] Z toho však rovnako vyplýva, že odstránenie týchto dvoch previazaných problémov – podvýživy a deficitu vitamínu A – môže byť tým najpodstatnejším faktorom pre odstránenie problému polio, a nie očkovanie, na ktoré sa v záujme dosiaľ neúspešnej eradikácie minulo v Pakistane už $7,86mld. Je tiež možné, že v krajinách, kde sa polio už nevyskytuje, sa o jeho ústup pričinila práve hygiena a výživa.

Fakt, že OPV šíri živý vírus, sa síce v určitom zmysle považuje za výhodu, lebo okolité osoby sú takto vystavované vírusu a mala by sa tým posilňovať ich imunita.[310][325][346][602] Avšak z iného uhla pohľadu to zároveň znamená, že vakcína je v protiklade voči cieľu kolektívnej imunity, čo je známou prekážkou v plánoch na eradikáciu.[133][346] Celosvetovo sa eviduje ročne 250-500 prípadov VAPP, čo je rádovo ekvivalentné výskytu divokej obrny.[346] Napríklad India čelí dileme, ako ďalej, pretože v roku 2012 zaznamenali už nulový výskyt divokej obrny (posledný ohlásený prípad 13.1.2011), ale zároveň 100-180 prípadov vakcínovej obrny.[314][323][579]

NPAFP

Čo je ešte horšie, v roku 2012 sa vyskytlo 47 500 prípadov "*non-polio akútnej chabej paralýzy*" (NPAFP), čo je 12× viac, než sa očakávalo, a 25-35× viac, než je bežné vo svete. Táto diagnóza je klinicky totožná s poliom (a pred zavedením vakcíny by bola diagnostikovaná ako polio) a objavuje sa priamo úmerne k počtu dávok vakcíny.[329][337][579] V roku 2011 to bolo 61 000 a za rok 2013 +1 mesiac 53 563 prípadov. Nárast začal približne v roku 2003 s 8 000 prípadmi, nasledoval 2004 s 12 000, 2005 s 25 000 prípadmi. V roku 2007 bolo prekročené číslo 40 000 a dnes je India krajinou s celosvetovo najvyšším výskytom tohto ochorenia. Úrady tvrdia, že ide len o následok zlepšení v diagnostke, no niektorí lekári to považujú za nezmysel – v takom prípade by totiž NPAFP mali klesať zároveň s výskytom polia, a nie stúpať. Súvislosť vidia skôr s dávkami vakcíny – v roku 2010 sa počet pulzných dávok znížil z 10 na 6 a následne výskyt NPAFP klesol, a navyše zostával nízky v regiónoch Kerala a Goa, kde sa používal nižší počet dávok. Naopak vysoký výskyt, až 21/100 000 a 34/100 000 je v regiónoch s masívnymi očkovaniami – Utar Pradeš a Bihar.[579]

WHO zatiaľ hľadá schodnú stratégiu skončenia očkovania - pokusne prechádza v niektorých oblastiach chudobných krajín k používaniu IPV a sleduje vývoj.[158] Testujú sa aj kombinované režimy. V Indii sa v najbližších rokoch nepočíta s opustením OPV.[579]

Parametre údajnej kolektívnej imunity vakcíny sú teda veľmi otázne. Podľa odhadu z čias zrodu vakcíny, na ochránenie jedného človeka pred paralýzou je nutné zaočkovať 11 000 ľudí, a v oblastiach bez epidémií možno až 50 000.[118] To bolo v roku 1954 keď epidémie boli bežné. Vzhľadom k prakticky nulovému výskytu ochorenia, v súčasnej Európe sa pomer pohybuje skôr na úrovni 1 ku niekoľko stoviek miliónov.

VAPP nemusí nastať v priamej časovej súvislosti s očkovaním. V zriedkavých prípadoch môže u očkovaného vzniknúť chronická infekcia, ktorá aj s mnohoročným oneskorením náhle prepukne v paralytické polio.[325] Nedá sa vylúčiť, že chronická infekcia je sprevádzaná neustálym šírením vírusu.

Česko a Slovensko

V Československu sa v roku 1957 začalo očkovanie Salkovou IPV a zaočkovaných bolo 55,8% detí do 15 rokov troma dávkami vakcíny (87% vo veku 1-7 a 40% vo veku 8-15 rokov). Podľa autorov vakcína "mala vplyv na ústup ochorenia", hoci z priloženého grafu to až tak zreteľné nie je, nakoľko ochorenie malo svoj vlastný epidemiologický vývoj, v ktorom sa nárast a pokles výskytu odvíjal v pravidelných intervaloch a nedá sa dokázať, či ostrý pokles bol spôsobený očkovaním alebo inými faktormi. Treba totiž brať do úvahy, že výskyt ochorenia bol nízky aj pred 2. svetovou vojnou (bez použitia vakcíny) a počas vojny prudko narástol, čo opäť zvýrazňuje vplyv socioekonomických faktorov, ktoré takisto mohli hrať najvýznamnejší vplyv aj v období zavedenia vakcíny, ktoré bolo zároveň obdobím povojnového nárastu životnej úrovne.[128-132]

„Terénne" skúšky vakcín, ktoré prebiehali paralelne s nasadzovaním vakcín, ukázali síce pokles počtu paralytických ochorení počas nasadenia IPV, avšak cirkulácia vírusu bola na úrovni neočkovaných regiónov. V roku 1960 sa začalo očkovať OPV v podobe masovej kampane, v ktorej bolo zaočkovaných 93% detí a až vtedy nastal ústup vírusu. Podľa autorov, pokles chorobnosti uprostred epidemiologickej špičky

podľa autorov svedčí o zásluhe očkovania.[128][658] Skúšky neboli dvojito zaslepené, takže nie sú jednoznačným dôkazom o účinnosti očkovania, avšak je zrejmé, že IPV nemala významný dopad na cirkuláciu vírusu.

Čo sa týka trvanlivosti ochrany, rok po očkovaní boli protilátky proti všetkým trom typom vírusu prítomné už len u 78% testovaných detí, najmä kvôli poklesu protilátok u typu 3 o 18,4%. Pri typoch 1 a 2 boli detegované u 93 a 96% detí.[128-132]

Ako už vieme, poliovírus sa šíri najmä fekálno-orálnou cestou. Od roku 1970 preto prebiehali každoročné odbery vzoriek z kanalizácie, a niekoľkokrát bola zistená prítomnosť vakcínového vírusu. Stalo sa tak aj v roku 2003 vo Vrakuni, mestskej časti Bratislavy. V rámci ďalšieho šetrenia boli poliovírusy preukázané pri Skalici. Tieto odhalenia boli v európskom meradle škandalózne z toho dôvodu, že všetky zistené kmene vakcínových vírusov už boli nebezpečne zmutované - len veľmi málo sa líšili od divokých vírusov. Tieto zistenia mohli značiť, že vakcínový poliovírus (VDPV) sa vymkol z rúk, mutuje a mohol by sa začať nekontrolovateľne šíriť a spôsobovať skutočné epidémie ochorenia. Takéto "vakcínové epidémie" sa totiž vyskytli v mnohých krajinách (Bielorusko 1965–6, Kanada 1966–8, Egypt 1983–93, Španielsko 2000–1, Filipíny 2001, Madagaskar 2001–2, Haiti 2002, Nigéria 2005, Čína 2006). Už zmena jediného nukleotidu stačí na to, aby sa u vakcínového vírusu obnovila neurovirulencia.[344][158]

V Skalici sa okamžite prestala používať OPV, avšak na Slovensku sa plošne povinne očkovala až do roku 2005, potom bola nahradená IPV, ktorá sa podáva v kombinovanej injekcii s ďalšími vakcínami.[160-165]

Zhrnutie

Ústup poliomyelitídy po zavedení očkovania nie je hodnoverným dôkazom účinnosti vakcíny, pretože ho sprevádzalo množstvo manipulácií, nejasností a pôsobenie iných, možno nakoniec dôležitejších faktorov. Už pri úvodných obrovských štúdiách bolo vyhodnotenie účinnosti problematické o.i. kvôli relatívne malému výskytu ochorenia, a dnes je už prakticky nemožné.

Z týchto dôvodov, a kvôli výrobným zmenám, nepoznáme skutočnú účinnosť súčasných verzií IPV pri súčasných režimoch podávania, ktoré sa navyše líšia od pôvodných. Z dostupných údajov vyplýva, že akákoľvek je jej účinnosť, pravdepodobne je značne krátkodobá, takže potenciálne chránená je iba zanedbateľne malá časť populácie, aj to len v detskom veku, čo je absolútne nedostatočné pre hypotetickú kolektívnu imunitu. Navyše, vakcína aj počas svojej krátkej účinnosti chráni len pred ťažkými paralytickými komplikáciami, nie pred samotným ochorením a poskytuje len malú ochranu slizníc, takže nebráni nakazeniu a môže len čiastočne zmierniť intenzitu šírenia vírusu. V prípade, že vakcína nebola dokonale inaktivovaná, môže mať presne opačný účinok - šírenie ochorenia kvôli kontaminácii aktívnym vírusom.

OPV má omnoho lepší potenciál pre trvanlivejšiu odolnosť a obmedzenie šírenia ochorenia vďaka odolnosti slizníc, avšak zároveň je problematická práve kvôli šíreniu vírusu po očkovaní, čím sa tento udržuje v cirkulácii. To síce posilňuje imunitu u tých, ktorí ju už majú, ale zároveň vedie k ochoreniam u citlivejších osôb a k epidémiám, čo je v protiklade voči kolektívnej imunite, ktorá by údajne mala zabezpečiť ochranu slabých prostredníctvom zaočkovania väčšiny, a nie ohrozovanie slabých očkovaním väčšiny. Vakcína teda istým spôsobom pracuje za a istým proti kolektívnej imunite. V súčasnosti neexistuje spoľahlivá odpoveď na otázku, kde sa nachádza rovnovážny bod týchto dvoch protikladov OPV, a teda aký je celkový vplyv vakcíny na kolektívnu imunitu.

Eradikácia poliomyelitídy je v súčasnosti už iluzórny cieľ, pretože už pred 10 rokmi vedci demonštrovali chemické vytvorenie funkčného divokého poliovírusu len na základe informácie o jeho genetickom kóde. To znamená, že aj v hypotetickom a nepravdepodobnom prípade celosvetovej eradikácie, je možné v laboratóriu kedykoľvek znovu vytvoriť divoký poliovírus a vypustiť ho do obehu, a nie je na to potrebná ani vzorka vírusu z armádneho či iného archívu.[360]

***Záver*:** Očkovanie nemohlo na Slovensku vytvoriť kolektívnu imunitu proti poliomyelitíde, pretože časť populácie bola očkovaná inaktivovanou a časť živou vakcínou, pričom ani jedna z nich nedosahuje potrebné pokrytie. Kolektívna imunita by bola možná len vtedy, keby obe vakcíny preukázateľne vytvárali celoživotnú ochranu pred nakazením a pred šírením nákazy; toto však nie je preukázané ani pre jednu z nich.

U inaktivovanej vakcíny je preukázaný pravý opak - z princípu fungovania, a možno aj kvôli krátkosti účinku, nevyvoláva kolektívnu imunitu a prinajlepšom zmierni priebeh ochorenia u očkovaného, zníži riziko paralytických komplikácií, a zníži vylučovanie vírusu.

Živá vakcína síce vyvoláva odolnosť slizníc, takže znižuje pravdepodobnosť nakazenia i šírenia nákazy, ale pre nejasné a pravdepodobne krátkodobé trvanie účinku a tiež pre neoddeliteľné šírenie vakcínového vírusu po očkovaní, je jej celkový prínos nejasný. Aj keby sa napriek všetkému preukázalo, že živá vakcína má schopnosť dlhodobo vytvoriť kolektívnu imunitu (čo je takmer vylúčené), jej pokrytie je nedostatočné a v súčasnosti sa už na Slovensku a väčšine európskych krajín aj tak očkuje len inaktivovanou vakcínou, ktorá

kolektívnu imunitu nevytvára. Týmto je zároveň zodpovedaná hodnota súčasného očkovania proti poliomyelitíde z hľadiska kolektívnej imunity.

4.2. Hepatitída A

Hepatitída A je vírusové ochorenie, ktoré sa prenáša predovšetkým fekálno-orálnou cestou, čiže buď kvôli nedostatočnej hygiene po použití WC a pred jedlom, alebo kontaminovanými potravinami. Ochorenie je vo všeobecnosti mierne, komplikácie sú zriedkavé a týkajú sa prevažne dospelých a starších ľudí. U detí prebehne ochorenie až vo vyše 90% prípadov bez príznakov, u dospelých zvyčajne s príznakmi, no trvalé následky i úmrtia sú zriedkavé;[533][554] riziko je zvýšené u pacientov s poškodenou pečeňou napr. alkoholizmom. V USA na 2 979 potvrdených a 25 000 odhadovaných prípadov v roku 2007 nenastalo ani jedno úmrtie.[555]

Plošné očkovanie je neefektívne – aj u rizikových osôb je riziko nakazenia malé, napr. v Španielsku vyšlo na 0,7%, čo by ako-tak opodstatňovalo len očkovanie rizikových osôb.[534] Regionálny úrad verejného zdravotníctva na Slovensku zvykne nariadiť očkovanie osôb, ktoré mohli byť v kontakte s ochorením, čím sa očkovanie za istých okolností môže stať povinným. Má takéto opatrenie efekt?

Z hľadiska profylaktického očkovania pri epidémii, triojdávková schéma nie je potrebná. Dve dávky majú rovnaké výsledky,[543]-[547] a už jediná dávka vakcíny vytvára požadovanú úroveň protilátok na 2 roky,[548] čo plne postačuje na preklenutie epidémie.

Pokiaľ ide o dlhodobý účinok plnej očkovacej série, hladina protilátok klesne za 5 rokov od očkovania na 23% pôvodnej hladiny, ale je stále "nad ochrannou úrovňou".[540] Protilátky sú detegovateľné 10 rokov po zaočkovaní,[541] výrobca podľa titrov protilátok odhaduje trvanie účinku na 20 rokov, s čím viaceré štúdie suhlasia.[535-539] Účinok očkovania však klesá so stúpajúcim vekom, nad 40 rokov je značne znížený.[542] Pri súbežnom podaní imunoglobínov je očkovanie menej účinné.[559]

Ochranný účinok vakcíny pri podaní počas inkubačnej doby ochorenia je neznámy. V každom prípade však nastupuje až po 3-6 týždňoch po očkovaní a v tomto období je infekcia stále reálna.[549][550] V období 45 dní po zaočkovaní sa efektívnosť zaočkovania rizikovej osoby z pohľadu prevencie sekundárnej infekcie (ďalších osôb) odhaduje na 79%, čo je pomerne málo; kvôli prevencii 1 prípadu sekundárnej infekcie bolo v epidémii potrebné zaočkovať až 18 rizikových osôb.[551] Pri menších prepuknutiach bude efektívnosť ešte nižšia.

Záver: Keďže inkubačná doba ochorenia trvá priemerne 4 týždne (15-50 dní) a tvorba protilátok po očkovaní vyžaduje najmenej 3-6 týždňov, očkovanie v inkubačnej dobe v mnohých prípadoch nemá žiadny význam, nehovoriac o nežiaducich účinkoch vakcíny.

Z konvenčných profylaktických opatrení, omnoho väčší zmysel než aktívna imunizácia (očkovanie), má pasívna imunizácia (podávanie imunoglobulínov).

Poznámka: Zmysluplnejšie by bolo, venovať energiu vzdelávaniu o možnostiach účinnej liečby.[552][553]

4.3. Hepatitída B

Hepatitída typu B je vírusové ochorenie, ktoré sa šíri najmä nechráneným pohlavným stykom a krvou. Vírus je v malej miere obsiahnutý aj v iných telesných tekutinách, no prenos vyžaduje poranenie, a to aspoň mikroskopické. Bežným kontaktom, napr. bozkávaním, je prenos nepravdepodobný. Potom, slzami, močom, stolicou ani kvapôčkovým spôsobom sa vírus neprenáša. Ochorenie typicky postihuje narkomanov užívajúcich intravenózne drogy, sexuálne promiskuitné osoby a zdravotníckych pracovníkov, ktorí sa nakazia napr. kontaktom s krvou pri ošetrovaní. Riziko nákazy hrozí aj pri tetovaní a iných zraňujúcich kozmetických zákrokoch. Dojčatá sa môžu nakaziť takmer výlučne od svojej matky, čo je podchytené predpôrodným skríningom.[527]

Napriek rozširovaniu obáv z pohodených ihiel v pieskovisku, k reálnemu prenosu ochorenia týmto spôsobom nedošlo v Prahe ani za 3,5 roka pri 113 zaznamenaných poraneniach.[528]

Plošné očkovanie dojčiat je nezmyselné a jeho zavedenie pochopiteľne nemalo významný vplyv na výskyt ochorenia, ktorý ešte pred zavedením očkovania plynule klesol až o 84%: z 1594 v roku 1978 postupne až na 260 v roku 1997.[28] Plošné očkovanie bolo zavedené v rozpore so stanoviskom odborníkov v ČR.[529]

Účinnosť vakcíny odhadli štúdie na 95% proti chronickej infekcii a 85% proti akejkoľvek infekcii, no s vekom výrazne klesá. Očkovanie v dojčenskom veku už nechráni deti v čase puberty, kedy začína rizikové sexuálne správanie; 14 rokov po očkovaní už len 64% detí má zistiteľné protilátky, a 20 rokov po očkovaní dokonca len 10-31%.[530][531][532] Až 10-15% dospelých pri očkovaní nevytvorí protilátky.[602]s164

Záver: Ochorenie trvale klesalo dávno pred zavedením plošného očkovania v roku 1998, významná časť populácie nebola nikdy očkovaná. Vzhľadom k spôsobu šírenia ochorenia, vakcína by teoreticky

mohla chrániť aj pred nakazením, no kvôli krátkemu trvaniu účinku reálne takýto význam nemá.

5. Živé vírusové vakcíny

5.1. Osýpky

Ochorenie

Osýpky sú nákazlivé vírusové ochorenie, ktoré zvyčajne napadne dýchacie cesty, pokožku a oči. Inkubačná doba trvá zvyčajne 10 dní. Prvými príznakmi sú kašeľ, nádcha, začervenanie očí a svetloplachosť. Stúpajúca horúčka môže dosiahnuť až 40,5℃. Toto štádium sa volá prodromálne a trvá 2-4 dni, počas ktorých je pacient už nákazlivý. V ústach sa objavia ružové bodky so šedobielym stredom. O niekoľko dní sa bodky objavia na tvári a šíria sa po celom tele, príznaky ochorenia sa zmierňujú. Po 2-3 dňoch dosiahnu nohy a v tom čase prestáva horúčka, kašeľ i nádcha. Vyrážky začnú miznúť a pacient sa cíti lepšie.[633][199][624]

Osýpky sú prevažne ľahkým ochorením, najmä u predtým zdravého a dobre živeného dieťaťa zvyknú bez komplikácií prejsť do jedného týždňa. Komplikácie nastávajú podľa CDC (pesimistický odhad) v 30% prípadov, z toho u 8% sa jedná o hnačku, 7% zápal stredného ucha a 6% zápal pľúc, ktorý sa môže skomplikovať sekundárnou infekciou. Zriedkavo môžu nastať vážnejšie komplikácie, najmä napadnutie vnútorných orgánov, krvácanie a encefalitída, ktorá keď nastane, tak u približne 15% chorých končí úmrtím a u 25% preživších zanechá poškodenie mozgu. Názory na jej výskyt sa rôznia; CDC (úrad extrémne zaujatý v prospech očkovania) uvádza encefalitídu u 1 z 1000 prípadov osýpok,[173] ale takýto výskyt je bežný len u rizikových populácií. Komplikácie sa celkovo vyskytujú najmä u osôb s oslabenou imunitou, predovšetkým u detí žijúcich v chudobných pomeroch s nedostatočnou stravou, nízkou úrovňou sanitácie a zdravotnej starostlivosti. Svedčí o tom aj fakt, že ak ochorie podvyživené dieťa, šíri vírus 3x dlhšie a tvorba protilátok je podstatne oslabená, pokiaľ vôbec nastane. Komplikácie sú celkovo omnoho častejšie v dospelom veku, preto osýpky patria medzi ochorenia, ktoré je lepšie prekonať v detstve a získať doživotnú imunitu,[166]s345;[167-168][169]s18;[170][171]s236;[172][514][613][633][199][624] s výnimkou malých detí (do 1 roka, poťažne 1-5 rokov).

Osýpky sú v súčasnosti často citované ako príklad, prečo treba udržiavať vysokú zaočkovanosť a "kolektívnu imunitu". Na podporu tejto tézy sa často používa manipulatívne zastrašovanie svetovou štatistikou úmrtnosti,[269] ktorá zahŕňa predovšetkým (z 85%) obete z afrických a ázijských krajín[275] sužovaných vojnami, chudobou, suchom a hladomorom. Propaganda zvyčajne zamlčuje fakt, že sa to deje napriek masovým očkovacím programom a nezriedka napriek zaočkovanosti porovnateľnej s vyspelou Európou,[348][608] takže príčiny úmrtnosti treba jednoznačne hľadať v životných podmienkach.

Obozretnosť vyžadujú aj raritné správy o úmrtiach v Európe, pretože aj vyspelé európske krajiny majú na svojom území chudobné prisťahovalecké alebo kočovné komunity. Napríklad v roku 2010 slovenské úrady zastrašovali epidémiou osýpok v Európe, pričom drvivá väčšina prípadov sa týkala rómskych komunít v Bulharsku, kde za vysoký podiel hospitalizácií zodpovedalo preľudnené bývanie a biedne životné podmienky.[174][274][677] V takýchto komunitách môže prípadová úmrtnosť dosiahnuť 1 z 1000-2000.[174][274][284][514][587] Je pozoruhodné, že v súčasnosti, pri vysokej (93%) zaočkovanosti,[319] je podľa údajov CDC prípadová úmrtnosť v USA 7-9× vyššia, než bola pred zavedením vakcíny (1963).[316] Anglicko a Wales zaznamenalo za 20 rokov 80 000 prípadov, no iba 2 úmrtia na akútne osýpky, a to u ľudí s poškodenou imunitou.[495] Aj vo Francúzsku 70% obetí boli pacienti s ťažkým imunodefictom.[514] ECDC publikovalo v roku 2017, že všetky úmrtia na osýpky v Európe boli u ľudí s vážne narušenou imunitou.[676]

Hlavným rizikovým faktorom osýpok je podvýživa, pretože vedie k vážnemu narušeniu imunity a tým k mnohonásobne vyššiemu riziku komplikácií i úmrtí. Rizikom sú aj poruchy imunity týkajúce sa T-buniek, čiže napríklad chorí na niektoré typy leukémie, lymfómu a pacienti s AIDS, a aj pacienti na vysokých dávkach kortikosteroidov.[199][624]

Aby sa nebezpečnosť osýpok dala vyhodnotiť objektívne, bolo by potrebné preskúmať okolnosti všetkých prípadov prípady komplikácií a úmrtí:

1. V akých podmienkach žil pacient? Aký bol jeho sociálny status pacienta? Ako bol na tom z hľadiska výživy, bývania?
2. Aké mal sprievodné ochorenia? Mal poškodenú imunitu? Bol po chemoterapii, užíval kortikoidy?
3. Podali mu antipyretiká?
4. Dostal profylaktický vitamín A? Zaujímal sa vôbec niekto o jeho hladinu?
5. Dostal dávky vitamínu C podľa skutočných potrieb organizmu? Zaujímal sa vôbec niekto o jeho hladinu?
6. Bol očkovaný proti osýpkam? Bol očkovaný inou vakcínou v čase pred ochorením?
7. Nastali komplikácie už pred hospitalizáciou?

Vitamín A je nevyhnutný k tvorbe protilátok. Jeho deficit je závažným rizikovým faktorom pri osýpkach a trpí ním až 75% hospitalizovaných na osýpky. V rozvojových krajinách je odporúčaným opatrením WHO pri osýpkach rutinné podanie dávky 100 000 resp. 200 000IU podľa veku dieťaťa (do 1 resp. od 1 roku veku) po 2 dni po sebe; už 80 rokov je známe, že znižuje riziko úmrtia. Deficit vitamínu A sa vyskytuje aj vo vyspelých krajinách.[175-186][315][492-494][594]

Vitamín C je nevyhnutný pre fungovanie imunitného systému a pre udržanie integrity kapilár. Podľa niektorých odborných názorov, osýpky obzvlášť rýchlo vyčerpávajú dostupný vitamín C a osýpkové krvácanie je v podstate prejavom akútneho vyvolaného skorbutu; dostatok vitamínu C má dokonca výrazne zmierňovať a skracovať priebeh ochorenia[187-193]

V súčasnej praxi sa hladiny vitamínov zvyčajne nesledujú, avšak bežnou praxou je nasadenie antipyretík pri akejkoľvek zvýšenej teplote. Pri osýpkach však takýto krok 5-násobne zvyšuje riziko komplikácií, pretože interferuje s prácou imunitného systému. Neexistuje pritom priama, ale skôr inverzná korelácia medzi výškou teploty a výskytom komplikácií. Inými slovami, práve deti, ktoré mali navonok búrlivý priebeh ochorenia s vysokou teplotou, mali komplikácie zriedkavejšie. Tieto poznatky naznačujú, že pre bezpečné prekonanie osýpok je dôležité podporiť správnu činnosť imunitného systému, avšak nezasahovať do jeho práce.[194-198][486][487][491][600][601] Zatiaľ nie je preskúmané, aký je komplexný vplyv očkovania, ktoré ovplyvňuje spôsob, akým sa v budúcnosti bude organizmus vysporadúvať s osýpkovým vírusom.

V lokálnych epidémiách ostatných rokov je zarážajúci vysoký podiel hospitalizácií pacientov, ktorí nemali žiadne komplikácie. Vzhľadom k oslabeniu imunitného systému vírusom, hospitalizácia sama osebe predstavuje riskantný krok, pretože chorý je zraniteľnejší voči nemocničným superbacilom. Paradoxne, niektorí pacienti by možno skončili lepšie bez hospitalizácie. Hospitalizáciu treba dobre zvážiť z pohľadu pacienta a jeho šance prekonať osýpky v domácej liečbe.

Toto pomerne obsiahle pojednanie o ochorení malo za cieľ vytvoriť protiváhu voči populárnemu schématizmu, ktorým sa vytvára "nutnosť" očkovania. V skutočnosti nie je po etickej stránke vôbec také jednoznačné, či plošné očkovanie (dokonca povinné) proti osýpkam je naozaj odôvodnené. Neúmerne malá pozornosť sa totiž venuje ostatným, veľmi dôležitým faktorom, od ktorých závisí závažnosť ochorenia, a v lekárskej praxi sa nevyužívajú vhodné opatrenia – napríklad podpora dôležitými vitamínmi v potrebných dávkach. Ba práve naopak, uplatňujú sa štandardné postupy (tlmenie horúčky), ktoré môžu pacientovi výrazne uškodiť. Tragické následky sa potom pripíšu osýpkam, a nie chybnej starostlivosti. Úplne sa ignorujú nádejné možnosti lacnej a bezpečnej liečby. V prípade primeranej životnej úrovne a správnej zdravotnej starostlivosti by sa osýpky pravdepodobne ukázali ako ľahké detské ochorenie.

História ústupu

Historický ústup osýpok sa niekedy vyhlasuje za úspech očkovania, takáto interpretácia je však hrubo zavádzajúca. Na Slovensku sa očkovanie plošne vykonáva od roku 1969 živou vakcínou, avšak už v rokoch 1921-1941 klesla úmrtnosť na osýpky o 93,7% (žiaľ ďalšie údaje chýbajú).[28] Úplnejšie údaje z USA ukazujú, že úmrtnosť tam klesla z 13,3/100 000 v roku 1900 na 0,03/100 000 v roku 1955, čiže o 97,7% pričom až o 8 rokov neskôr bola použitá prvá vakcína. V rokoch 1915-1958 úmrtnosť na osýpky v USA a UK klesla o 98%, bez vakcíny, v Anglicku a Walese z 27,66 v roku 1900 na 0,21 v roku 1967 (rok pred zavedením očkovania), čiže o 99%. V Austrálii klesla úmrtnosť z 1,58 (1905) na 0,27 (1969; rok pred zavedením očkovania).[634][635][636] Vplyv očkovania na ústup osýpok je možný,[495][370] no vplyv očkovania na úmrtnosť a teda aj na ústup závažného ochorenia bol zanedbateľný.[171]s236;[200][565][566][28][587]

Eradikácia/eliminácia osýpok

Aj v prípade, že by vakcína mala predpokladanú účinnosť, z pohľadu ochrany zdravia očkovaných sa úsilie o ďalšie zvyšovanie zaočkovanosti za nízkeho výskytu osýpok môže ukázať ako nákladovo neefektívne a jediným jeho potenciálnym ospravedlnením by mohla byť eradikácia osýpok,[311] o ktorú sa WHO usiluje.[612]

Už v roku 1933, dávno pred vynájdením vakcíny, bola predstavená hypotéza, že ak sa zaočkuje aspoň 68% detí do 15 rokov, tak vďaka kolektívnej imunite už epidémie osýpok nevzniknú. Úrady a WHO sa tejto myšlienky nevzdávajú a vydávajú ju za fakt, len čísla sa neustále posúvajú vyššie: v roku 1991 CDC tvrdil, že stačí zaočkovať 70-80% detí do 2 rokov. WHO už požaduje aspoň 95% a termíny sa stále posúvajú:[274] v roku zavedenia očkovania v USA (1963) autority prorokovali vyničenie osýpok rokom 1967 pri zaočkovanosti 55%.[210] V roku 1978 federálna vláda oznámila nový cieľ na rok 1982. V roku 1990 tím lekárov skonštatoval, že vyničenie osýpok je nerealistickým cieľom.[212] To však nezabránilo vizionárom v roku 1994 predstaviť nový termín na rok 2000, ktorý CDC aj WHO neskôr posunuli na 2010[324] a aktuálne na 2015, pričom opäť je všetka pozornosť sústredená len na očkovanie.[426] Množia sa hlasy, že zaočkovanosť

musí byť 100%, pričom vakcína musí mať aspoň 90-98% účinnosť. Lenže už do veku 12 rokov, 11% očkovaných detí nemá protilátky, takže takto vysoká dlhodobá účinnosť vakcíny je v súčasnosti nedosiahnuteľná.[175][203-204][206-214][268][339]

Na účinnosť vakcíny sú rôzne názory. Bežne sa uvádza účinnosť až 95%,[428] avšak časť očkovaných nevytvorí protilátky ani po ďalších preočkovaniach v dospelosti.[241] V praxi a v reálnych epidémiách vychádza účinnosť rôzne – niektoré štúdie uvádzajú vysokú, až 96%,[279] iné uvádzajú mieru zlyhania vakcíny 26,4-35% čiže len 3,6-3,7-násobne nižšiu pravdepodobnosť ochorenia u očkovaných než u neočkovaných,[273][267][280][291] alebo efektívnosť vakcíny 68-72,5%.[240][270] Vakcína teda môže zmierniť priebeh ochorenia, no má veľmi ďaleko od 100%-nej ochrany pred infekciou.

Samotný rozptyl odhadov potrebnej zaočkovanosti pre dosiahnutie kolektívej imunity, spolu s čoraz menej optimistickými údajmi o reálnej efektívnosti vakcíny, ukazujú, že od počiatku tejto hypotézy ide skôr o túžobné želania než o exaktnú vedu.

Očkovanie a jeho možnosti

Kvôli zabezpečeniu čím skoršej ochrany detí sa očkovanie proti osýpkam vykonávalo už v útlom veku, avšak zistilo sa, že do 9 mesiacov má očkovanie len veľmi obmedzený a krátkodobý efekt, a niektoré krajiny považujú za hranicu účinnosti až 1 rok.[242][272][283][288] Aj takýto vek je pomerne krajný – v 12 mesiacoch si po očkovaní vytvorí protilátky len 85% detí, kým o 3 mesiace neskôr už 94%.[603][202] Dilemou je, či je efektívnejšie očkovať skôr (napr. v 12 mesiacoch) a riskovať nižšiu účinnosť, alebo očkovať neskôr a predĺžiť tak "nechránené" obdobie.[310] Niektoré krajiny očkujú malé dieťa "pre istotu" dvakrát – v 9 a 15-18 mesiacoch.

Prvé očkovanie sa na Slovensku vykonáva najskôr vo veku 15 mesiacov. Lenže osýpky sú nebezpečnejšie u kojencov, preto bola vo vývoji vysokotitrová vakcína pre deti vo veku 4-6 mesiacov. Klinické skúšky však preukázali katastrofu – zaočkované deti mali pri vakcíne s vírusovým kmeňom Edmonston-Zagreb o 80% a s kmeňom Schwartz o 51% vyššiu úmrtnosť na rôzne ochorenia oproti nezaočkovaným deťom. Vakcína zrejme narušala vývoj imunitného systému.[201][246-263][611][612] Týmto je opäť ilustrované, že chybné zásahy môžu mať katastrofálny vplyv, horší než samotné ochorenie.

Keďže pre deti v období po prvom očkovaní (15-18 mesiacov) už osýpky prestávajú byť nebezpečné a dieťa sa práve dostáva do obdobia, kedy ich môže prekonať relatívne najľahšie a získať celoživotnú imunitu, jednou z možností by bolo začať s očkovaním až pred pubertou, aby bolo dieťa chránené v období dospievania a dospelosti, kedy býva priebeh už ťažší, a očkovať len deti, ktoré osýpky neprekonali. Namiesto toho sa uplatnil kombinovaný postup – dieťa sa najprv zaočkuje vo veku 15-18 mesiacov, a potom sa preočkuje vo veku 11 rokov. Zvláštnosťou živej vakcíny je, že kým sú v obehu protilátky od matky s prirodzenou imunitou (čo trvá približne do 6.-9. mesiaca[603]) alebo protilátky z predošlého očkovania, preočkovanie nemá požadovaný efekt.[608][611] Preočkovanie má za cieľ podchytiť deti, ktoré neodpovedali na prvú dávku vakcíny, a až druhotne obnoviť protilátky u tých, u ktorých už vyprchali.[203][286][351][519][608][611][678]

Keďže legislatíva na Slovensku umožňuje očkovanie aj chorého dieťaťa s teplotou do 38,5℃ a keďže dieťa s teplotou od 37,5℃ má mieru sérokonverzie po očkovaní proti osýpkam znížený až o 18,6 percentuálnych bodov na len 76,6%,[287] efektívna zaočkovanosť na Slovensku môže byť ešte nižšia než je teoretický strop možností vakcíny. Účinnosť môže znížiť aj podávanie paracetamolu na zníženie teploty po očkovaní (hoci treba dodať, že štúdia hodnotila neživé vakcíny, a jej výsledky sa interpretujú rôzne).[621][622][623]

Propagátori očkovania niekedy uvádzajú "doživotnú" ochranu po očkovaní, avšak pre takéto tvrdenia neexistujú jasné dôkazy (a vzhľadom k roku zavedenia očkovania ešte dlho existovať nebudú), a dostupné údaje vôbec nedávajú dôvod k takémuto optimizmu; už rok po očkovaní klesne hladina protilátok o 59%. Vo veku 4-6 rokov, z detí očkovaných v 9/9+18 mesiacoch už 13-24% nemá dostatočnú hladinu protilátok, považovanú za ochrannú.[272] Až 44,6% adolescentov a mladých dospelých už nemá protilátky z detského očkovania.[285] Dĺžka trvania reálnej ochrany proti ochoreniu je predmetom sporov, ale skúsenosti z praxe ukazujú, že očkovanie, na rozdiel od prekonania ochorenia, zrejme nevyvoláva doživotnú imunitu.[277][310][352] Epidémie sa totiž objavujú vo vysoko preočkovaných populáciách a v mnohých prípadoch postihujú najmä očkovaných.[171]§236;[174][201-204][209][215-232][234][235][239][242][270][273][276][278][284][289-290][587][605][607] Ochoreli aj deti, ktoré mali preukázanú imunitnú odozvu po očkovaní, inými slovami, očkovanie síce formálne fungovalo (protilátky vznikli), no nedokázalo ochrániť pred ochorením[310][607] – ide o sekundárne zlyhanie vakcíny, ktoré je 6× častejšie než primárne.[285] V niektorých epidémiách išlo o populácie zaočkované až z 95-100%.[218][234][235][236][237][238][284][606][233][630][631] Jedna štúdia dokonca uvádza najvyšší výskyt osýpok práve v najviac preočkovaných oblastiach![291]

Paradoxne, autority zvyčajne vidia jediné východisko: očkovať viacej. Nie je pritom isté, či sa vakcínou vôbec dá udržať dostatočná miera imunity v populácii.

Keďže preočkovanie je účinné až potom, ako sa telo znovu stane zraniteľným (aj voči ochoreniu), pri pevnom intervale preočkovávania tu vždy bude nechránená časť populácie. Okrem toho nie je jasné, aká je účinnosť a trvanie účinku u starších dospelých (táto veková kategória vykazuje u viacerých iných vakcín kvantitatívne i kvalitatívne odlišnú imunitnú odpoveď). Aktuálny výskum uvádza, že tretia dávka vakcíny síce môže vyvolať tvorbu protilátok u tej malej časti populácie, ktorí si ich nevytvorili (alebo nedostatočne vytvorili) po prvých dvoch dávkach, ale u ostatných protilátky klesnú po roku na pôvodnú úroveň a tretia dávka nie je riešením vyprchávajúcej imunity populácie.[678] Ešte stále môže zamiešať karty zmena, ktorá bola zavedená v 90. rokoch - súbežné podávanie osýpkovej vakcíny s vakcínou proti mumsu a rubeole (MMR), ktoré sa môže ukázať ako dlhodobo menej účinné.[216]

Keďže udržanie imunity prirodzene závisí od jej občasného posilňovania prostredníctvom kontaktu s vírusom, dostávame sa do bludného kruhu – čím viac by sa plnil sen epidemiológov o prerušení cirkulácie vírusu v populácii, tým kratšiu účinnosť by vakcína vykazovala a vyžadovala by ďalšie a ďalšie preočkovania; odhaduje sa, že by klesla na 80% a jej trvanie na 25 rokov.[604] Kvôli prchavej vakcínovej imunite môže byť vysoko preočkovaná populácia v konečnom dôsledku zraniteľnejšia a v prípade epidémie osýpok v roku 2050 môže zomrieť podľa prognózy až 25 000 Američanov.[213][595]

Otázna dĺžka trvania ochrany je len jedným problémom vakcíny. Popri nižšej hladine protilátok u očkovaných než u neočkovaných po prekonaní ochorenia,[271] ďalším problémom je, že protilátky z očkovania majú aj podstatne nižšiu kvalitu než protilátky, ktoré telo vytvorí po prekonaní ochorenia; kým protilátky po ochorení zneškodňujú 18 z 20 divých kmeňov osýpok, protilátky z očkovania len 10.[264] Toto je nielen zaujímavý imunologický paradox, keďže osýpkový vírus sa považuje za antigénovo jednotypový a výsledok by teda mal byť rovnaký.[624] Je to navyše v protiklade voči hypotéze kolektívnej imunity, ale zároveň ruší ilúzie o zamýšľanej eradikácii osýpok. Zdá sa, že jediné, čo môže očkovanie ako-tak spoľahlivo dosiahnuť, je preskupovanie a rozmach vakcínovo-rezistentných kmeňov.[291] Následne sa dajú očakávať zmeny v priebehu ochorenia a rozšírenie atypických foriem. Atypický alebo dokonca asymptomatický priebeh u očkovaných alebo prirodzene imúnnych, a tým aj náchylnosť na únik osýpok diagnostike, sa už pozoruje a je mnohonásobne častejší než u neočkovaných; v niektorých zahraničných štúdiách až do 25-77% testovaných očkovaných detí malo sérologické stopy prekonanej infekcie.[271][279][352][604][607][615][616][617][618] Je otvorenou otázkou, do akej miery sú očkovaní ľudia bez typických príznakov infekční,[604] tým viac, že táto otázka nie je vyriešená ani u prirodzene imúnnych,[281][282] ktorí majú predsa len silnejší[271] a širší záber imunitnej odpovede (viz ďalej).

Osobitnou kapitolou je zriedkavo dokumentované šírenie vakcínového vírusu čerstvo očkovanými deťmi, ktoré môže trvať až 5 týždňov. Predpokladá sa len malá miera prenosu, no epidemiologický význam tohto javu zatiaľ nie je preskúmaný. Pri každej epidémii by bolo vhodné vykonať genotypové testy, aby sa presne zistilo, aký typ vírusu ju vlastne spôsobil.[625][626][627]

V USA sa v začiatkoch plošne používala inaktivovaná vakcína, no boli zdokumentované prípady atypických osýpok u takto zaočkovaných osôb, ktoré sa neskôr stretli s divokým vírusom osýpok; jedna výrobná séria vakcíny musela byť dokonca stiahnutá a očkuje sa už len živou atenuovanou vakcínou. Atypické osýpky nastali aj u niektorých osôb, ktoré boli najprv očkované inaktivovanou a neskôr preočkované živou vakcínou. Toto ochorenie prebieha opačne než bežné osýpky – vyrážky postupujú od končatín do stredu tela, sprevádzané horúčkou, opuchom končatín, bolesťou hlavy, svalov, kĺbov, brucha, neutíchajúcim zvracaním a ťažkým zápalom pľúc. Ochorenie je veľmi bolestivé a niektoré príznaky trvajú až 6 mesiacov po doznení akútnej fázy. Niekedy sa ochorenie „neprejaví naplno“, napríklad prebehne bez vyrážok, takže nie je rozpoznané a patrične hlásené.[201][203][306-310][613] Očkovanie živou atenuovanou osýpkovou vakcínou môže viesť k chybnej imunitnej odpovedi aj voči iným vírusom.[313]

Atypické osýpky u očkovaných osôb sú ďalšou indíciou, že očkovanie môže naučiť imunitný systém nesprávnej odozve, čo môže mať v prípade reálneho ochorenia vážne dôsledky.

Skutočná infekcia preniká do tela sliznicami dýchacích ciest, a tak stimuluje slizničnú imunitu. Tá sa potom prejavuje o.i. produkciou protilátok IgA, ktoré bránia nakazeniu organizmu a zároveň v synergickej spolupráci s protilátkami IgG znižujú jeho nákazlivosť. Očkovanie prebieha injekčne do svalu a slizničnú imunitu obchádza. Očkovaný človek má slabú produkciu protilátok typu IgA, a účinnosť protilátok IgG, ktoré vytvára, je na sliznici obmedzená. Dá sa preto predpokladať, že nie je tak účinne chránený pred nakazením, no sérové protilátky IgG zmierňujú a maskujú príznaky ochorenia. Pravdepodobne teda šíri vírus dlhšie a je pre svoje okolie nákazlivejší než človek s prirodzenou imunitou,[614][608][609][610][611][613][625] hoci sa predpokladá, že jeho celková infekčnosť je aj tak mierna.[271] Funkcie slizničnej imunity sú zanedbanou oblasťou výskumu, ktorý sa rozbieha až v súvislosti s vývojom nosových

vakcín ako účinnejšej náhrady injekčných ktoré sa používajú v súčasnosti.

Veľkým prekvapením pre imunológov bolo zistenie, že nekomplikované uzdravenie a dokonca imunita voči osýpkam je možná aj bez hladiny protilátok.[592][593] Keďže hladina protilátok je základným a zrejme aj jediným rutinne meraným klinickým ukazovateľom "účinnosti" vakcíny, je tu zjavne značná medzera v poznaní skutočných dejov súvisiacich s ochorením, ktoré môžu mať nakoniec kľúčový dopad na prítomnosť alebo absenciu imunity. Do akej miery vôbec očkovanie súvisí s imunitou?

Epidemiologické dopady očkovania

V čase pred plošným očkovaním boli osýpky bežným detským ochorením, ktoré veľká časť populácie prekonala vo veku 5-9 rokov, kedy je priebeh najľahší, a získala tým doživotnú imunitu, ktorá chránila vo veku dospelosti, kedy by bol priebeh ochorenia závažnejší; podľa CDC prekonali infekciu, hoci bezpríznakovú, prakticky všetci.[519] Matky navyše prenášali svoju imunitu na svoje malé deti, takže ochorenia v zraniteľnej vekovej kategórii (menej než 1 rok) boli zriedkavé. Očkovanie obrátilo tento obraz naruby. Očkované matky neposkytujú deťom účinnú ochranu, takže dojčatá narodené očkovaným matkám majú až 7,5-násobne vyššie riziko ochorenia než dojčatá neočkovaných matiek.[265-266][433][514][603] Navyše, riziko SSPE, smrteľnej komplikácie osýpok, je vysoké pri nakazení príliš malých detí, a v období plošného očkovania stúplo relatívne riziko až 25× (12 prípadov na 55 622 nakazených v 90. rokoch oproti priemerne 8,5 prípadov na milión nakazených v 60.-70. rokoch).[347] Chorobnosť sa relatívne presúva aj do veku dospelosti a uvažuje sa o ďalšom preočkovávaní dospelých, aj tých, ktorí už v detstve dostali dve dávky vakcíny.[276][278][514]

Aj keby vakcína spoľahlivo a bezpečne chránila pred ochorením a jeho šírením (čo dostupné údaje nepodporujú), jej prínos by bol stále otázny. Štúdie naznačujú, že deti, ktoré prekonali osýpky, majú oproti očkovaným deťom nižšie riziko alergií[422] a leukémie.[423] Zdá sa, že kontrola ochorenia pomocou prevencie vážnych komplikácií na základe eliminácie rizikových faktorov dáva omnoho väčší zmysel než iluzórne snahy o jeho úplné odstránenie.

Po preskúmaní 119 druhov hlodavcov a netopierov štúdia prekvapivo zistila, že sú veľkým rezervoárom a zrejme aj pôvodným prirodzeným zdrojom množstva rôznych vírusov, vrátane mumpsového, ako aj vyše 60-tich druhov paramyxovírusov – skupiny, do ktorej patrí aj vírus osýpok, hoci tento konkrétny vírus zatiaľ nebol preukázaný.[429][430] Je preto zrejmé, že žiadnym očkovaním nie je možné vyničiť tieto ochorenia; eradikácia je úplne iluzórnym cieľom. V prípade osýpok je to už zrejmé, nakoľko sa preukázala možnosť ich šírenia u opíc.[659]

Zhrnutie

Keďže vakcína vyvoláva protilátky, ktoré sú efektívne len voči polovici kmeňov osýpkového vírusu, nie je možné očkovaním dosiahnuť kolektívnu imunitu alebo eradikáciu osýpok ako takých. Eradikácia je vylúčená aj kvôli cirkulácii vírusov v zvieracej ríši.

Vakcína možno spôsobuje preskupovanie vírusových kmeňov a tým zmenu klinického obrazu ochorenia. Otázne tiež je, či injekčne podaná vakcína môže vyvolať slizničnú imunitu, potrebnú k zabráneniu samotnej nákaze a jej šíreniu. Ak vakcína v skutočnosti len ovplyvňuje imunitnú odpoveď takým spôsobom, že prípadná následná infekcia prebehne atypicky alebo subklinicky, alebo ak spôsobuje preskupovanie vírusových kmeňov, oboje by znižovalo šancu na diagnostický záchyt a spôsobovalo zdanlivý pokles chorobnosti. Rozsah týchto možných efektov by bolo potrebné preskúmať.

Veľká časť dospelej populácie nikdy nebola očkovaná proti osýpkam. Dĺžka trvania účinku vakcíny je otázna, no už je zrejmé, že aj značná časť očkovanej populácie je už nechránená. Požiadavky kolektívnej imunity teda nielenže nie sú splnené, ale so súčasnými vakcínami sa ani nedajú dosiahnuť.

Z poznatkov o negatívnych vplyvoch umelých zásahov (vrátane očkovania) do priebehu ochorenia, ako aj o nepriaznivých zmenách v epidemiológii ochorenia v súvislosti s plošným očkovaním, vyplýva naliehavá potreba, pochopiť význam prirodzených obranných procesov tela. Namiesto vedecky slabo podložených snáh o eradikáciu osýpok pomocou očkovania by bolo možno rozumnejšie, zachovať zatiaľ skôr zdržanlivosť pri presadzovaní akýchkoľvek plošných lekárskych opatrení.

Záver: Vzhľadom k vysokému podielu neočkovanej populácie, kolektívna imunita očkovaním na Slovensku nikdy neexistovala. Obmedzené trvanie účinku vakcín, nízka kvalita protilátok z očkovania ako aj epidémie vo vysoko zaočkovaných populáciách, nepodporujú teóriu, že by súčasné vakcíny vôbec mohli zabezpečiť kolektívnu imunitu voči osýpkam.

5.2. Mumps

V drvivej väčšine prípadov prebieha mumps bez príznakov alebo len s veľmi miernymi príznakmi.[511][519][524] Príznaky mumpsu začínajú únavou, horúčkou, bolesťou hlavy a svalov. Výrazným znakom je opuch príušných slinných žliaz (odtiaľ názov "príušnice"

alebo "parotitída"). U detí je priebeh zvyčajne veľmi mierny, väčšinou majú len teplotu a mierne vyrážky. Príznaky vymiznú približne do jedného týždňa a vzniká doživotná imunita.[524]

Ak nastane mumps v puberte a dospelosti, závažnosť rastie. Komplikáciou u cca 11-50% mužov môže byť orchitída (opuch semenníkov), ktorá však postihuje v 70-96% prípadov[508][510][511][439][524] len jeden semenník, a aj keď zasiahnuté semenníky môžu prekonať v cca 13% prípadov[510] dočasné oslabenie produkcie spermií, trvalá sterilita je veľmi zriedkavá.[524] U žien môže zriedkavo nastať zápal vaječníkov, opuch prsníkov a artritída (zápal kĺbov), problémy s obličkami, so srdcom a poruchy nervového systému. Vo veľmi zriedkavých prípadoch (cca 1:300)[512] môže vírus napadnúť vnútorné orgány alebo spôsobiť meningitídu (zápal mozgových blán), ktorá býva mierna a hoci môže byť sprevádzaná dočasným ohluchnutím, zvyčajne bez komplikácií a bez následkov ustúpi do 3-4 dní a iba u 1 z 20 000 prípadov hluchota pretrvá. Trvalé poškodenia alebo úmrtia po mumpse je raritné, napr. v USA (cca 400mil) priemerne 1 obeť ročne,[166]s925;[361][362][363]s111;[364]s98;[171]s236;[169]s18;[173][524] napriek tomu sa stali zámienkou pre plošné očkovanie všetkých detí, ktoré sa na Slovensku vykonáva od roku 1987.[6][28]

Vakcína vyvoláva nižšie hladiny protilátok než prirodzená infekcia.[519] Účinnosť vakcíny s aktuálnym vírusovým kmeňom (Jerryr-Lynn) je rozpačitá: v rôznych štúdiách 64-66% po jednej dávke a 75-95% po dvoch dávkach.[428][509][519][439] Pred zavedením očkovania väčšina obyvateľstva prekonávala mumps ako nekomplikované ochorenie, typicky do veku 10 rokov, a získavala celoživotnú odolnosť. Po zavedení plošného očkovania síce zatiaľ klesol počet diagnostikovaných prípadov, avšak vekové zloženie sa posunulo smerom k dospelým, kde je priebeh závažnejší, a aj vo vysoko zaočkovaných populáciách sa vyskytovali epidémie.[507-509]↓ 27% očkovaných detí vo veku 12 rokov už nemá merateľné protilátky.↓ Dĺžka trvania účinku je neznáma.[546]

To však nevysvetľuje zlyhanie očkovania v celej šírke. V roku 2006 postihla 11 štátov USA epidémia mumpsu, 74% prípadov bolo u ľudí plne očkovaných dvoma dávkami vakcíny a 92% aspoň jednou dávkou, napriek tomu úrady vinili z epidémie práve zaočkovanosť len jednou dávkou vakcíny, ako bolo zvykom v niektorých štátoch. Ďalšími uvádzanými vinníkmi boli slabnúca vakcínová imunita, a tiež lekári, ktorí nerozpoznali ochorenie na základe predsudkov (mysliac si, že nemôže postihnúť očkovaných). Takéto epidémie sú bežné a niektoré postihnú až 95-100% zaočkovaných.[169]s18;[173][171]s234;[166]s925;[364]s106;[365]s1976;[208][366-371][373][509][511][512][439][583]

V Českej republike narastajú epidémie mumpsu v Ústeckom, Plzenskom a Pardubickom kraji, až 2885 prípadov v roku 2011. Chorými sú prevažne plne očkované deti a dospievajúci mladí muži vo veku 15-19 rokov, ktorým hrozia komplikácie v ďaleko vyššej miere než deťom. Hygienici pripúšťajú, že na vine je vekom slabnúci účinok vakcíny, a namiesto zrušenia očkovania, nariadili preočkovanie tisícok detí a rozbiehajú imunologické prehľady, na základe ktorých zamýšľajú zavedenie ďalšieho preočkovania.[375-381][440] Aj v Portugalsku, Španielsku, USA a ďalších krajinách sa epidemiológia vyvíja rovnakým spôsobom.[432][439][510][511][512]

Niektorí vedci otvorenie hovoria, že vakcína posúva ochorenie do vyššieho veku a zvyšuje tak riziko komplikácií u mladých a dospelých, pričom deti po dvoch dávkach vakcíny sú na tom horšie než tie, ktoré dostali len jednu dávku; už 3 roky po preočkovaní je riziko mumpsu 10-násobné a jeho nárast sa s časom zrýchľuje.[507-512]

Niekedy sa síce uvádza mierne nižší výskyt komplikácií u kedysi očkovaných dospelých,[510-512][439] avšak v prvom rade by dospelí nemali mumps vôbec dostávať, mali by si ho prekonať ako ľahké detské ochorenie bez komplikácií. Totiž, pred zavedením očkovania, 90% detí získavalo prirodzenú doživotnú imunitu najneskôr do veku 15 rokov. Ohlásený však bol len 1 prípad mumpsu na 1000 obyvateľov ročne. Znamená to, že v drvivej väčšine prípadov prebehla infekcia celkom bez príznakov alebo s veľmi miernymi príznakmi, takže unikla pozornosti.[511] V súčasnosti býva síce ohlásených menej prípadov, no prevažne u adolescentov a dospelých. Celkový prínos očkovania je preto viac než pochybný. Vo veľkých epidémiách v USA už bola dokonca dosiahnutá chorobnosť 140-170/100 000, čo zodpovedá úrovni spred zavedenia očkovania, lenže za podstatne nepriaznivejšieho vekového rozdelenia.[512]

Dôležité dôkazy o účinnosti alebo neúčinnosti mumpsovej vakcíny, a potenciálne aj iných vakcín, môže čoskoro priniesť súdny proces, ktorý v roku 2012 iniciovala organizácia Chatom Primary Care proti jednému z dominantných výrobcov vakcíny, firme Merck. Na základe podnetu dvoch virológov, bývalých zamestnancov firmy, žaloba tvrdí, že firma falšovala údaje o účinnosti. Merck zdôrazňuje, že žiadne obvinenie sa netýka bezpečnosti vakcíny, a všetky obvinenia popiera.[416][417]

Epidemiologické prehľady SR ukazujú, že neočkované (staršie) ročníky majú vyšší podiel výskytu protilátok než mladšie očkované ročníky, a to napriek pomerne krátkemu času uplynutému od ich očkovania.[431]s20 Z pohľadu kolektívnej imunity teda očkovanie nesplnilo svoj účel.

Imunitný únik?

V rokoch 2013-2014 epidémia v rómskych osadách v okresoch Michalovce a Sobrance postihli opäť prevažne mladých očkovaných.[585] Neočkovaní dospelí neboli takmer vôbec zasiahnutí. Popri slabnúcom účinku očkovania, objavila sa hypotéza, že vakcína nie je účinná voči vírusovému génotypu G.[584]

Túto otázku skúmala aj FDA po nedávnej sérii epidémií, najhoršej za posledných 25 rokov. Aj tu išlo o vírus génotypu G a väčšina chorých bola očkovaná. S odstupom 6 týždňov po očkovaní sú rozdiely titrov protilátok minimálne, autori však pripúšťajú, že nemajú údaje o dlhodobej účinnosti voči jednotlivým génotypom, ktorá by mohla vyprchávať rôznou rýchlosťou. V štúdii netestovali odozvu T-buniek, čo by takisto mohlo mať vplyv. "Imunitný únik" však nepovažujú za príčinu epidémií.[511] Aj Cortese *et al* zistili, že protilátky voči sérotypu G sa tvoria aj u očkovaných, znepokojilo ich však, že nenašli jasnú koreláciu medzi vakcínou vyvolanými protilátkami a ochranou voči ochoreniu.[583]

Ak by sa preukázalo, že problémom sú predsa len rozdielne génotypy, znamenalo by to potrebu ďalšej, už 4. zmeny vo vakcínach, čo by sa nemuselo zaobísť bez problémov – tie boli totiž s každým dosiaľ použitým vírusovým kmeňom, či už v podobe nízkej účinnosti, alebo vysokej reaktogénnosti.[366][586] Ak by bolo nutné meniť kmeň kvôli obmedzenému génotypovému záberu vakcíny, znamenalo by to aj koniec ilúzií o kolektívnej imunite; ak vakcína nefunguje voči všetkým génotypom, tak z dlhodobého hľadiska nepotlačí šírenie ochorenia ako takého, ale spôsobí len preskupovanie vírusových kmeňov. Ročníky očkované rôznymi vakcínami by mali rôznu odolnosť voči rôznym kmeňom a neexistovala by celistvá odolná populácia, nutná k vytvoreniu kolektívnej imunity.

Aj keby hypoteticky očkovanie viedlo ku kolektívnej imunite voči mumpsu, nie je jasné, či by to z celkového pohľadu znamenalo zdravotný prínos. Prirodzené prekonanie detských ochorení má v širšom zmysle kladný vplyv na zdravie, pretože trénuje imunitný systém v prekonávaní ďalších ochorení; ukázalo sa, že u žien, ktoré v detstve prekonali mumps, sa menej často vyskytuje rakovina vaječníkov, no očkovanie takýto efekt nemá, pretože nevytvára slizničné protilátky MUC1. Inými slovami, prípadné hypotetické zníženie počtu raritných komplikácií mumpsu u chlapcov môže ísť na úkor zvýšeného výskytu rakoviny vaječníkov u dievčat.[170][212][374][382-384][418][419] Koľko takýchto nečakaných dopadov vakcín ostalo zatiaľ neodhalených?

Záver: Vakcína je v používaní príliš krátko a preto akýkoľvek je jej účinok, zatiaľ ovplyvnila len malú časť populácie a nemohla zabezpečiť kolektívnu imunitu. Očkovanie mení epidemiológiu ochorenia tak, že vystavuje riziku komplikácií zraniteľnejšie vekové skupiny. Vďaka tomu je celkový výsledok očkovania negatívny aj v prípade, že by kolektívnu imunitu skutočne zabezpečovalo, čo je vzhľadom ku krátkemu trvaniu jej účinku veľmi nepravdepodobné. Ak vakcína pôsobí len proti niektorým kmeňom vírusu, tak prinajlepšom vytvorí tlak na ich preskupenie a zároveň na zmenu samotnej vakcíny, čo by úplne vylúčilo jej použiteľnosť v kolektívnej imunite.

5.3. Rubeola

Rubeola (nazývaná tiež "ružienka", „nemecké osýpky" alebo "3. choroba") sa popri horúčke a vyrážkach prejavuje aj zapáleným hrdlom, nádchou, citlivosťou príušných lymfatických uzlín a niekedy aj bolesťou kĺbov a opuchom príušných žliaz. U detí je ochorenie tak mierne, že často ani nie je spozorované, alebo je považované za nádchu, a vytratí sa do niekoľkých dní, zanechajúc doživotnú imunitu.[513] Závažné komplikácie sú veľmi zriedkavé – trombocytopénia môže postihnúť 1 z 3000 chorých (najmä detí) a encefalitída 1 z 6000 chorých (najmä dospelých).[519][567]

Toto vo všeobecnosti ľahké ochorenie sa stáva problémom, ak ochorie tehotná žena, predovšetkým v prvom, čiastočne aj druhom trimestri tehotenstva, pretože môže nastať poškodenie plodu, tzv. Congenital rubella syndrome (CRS), charakterizované poškodením zraku, sluchu, srdca a mozgu. V USA (cca 400mil obyv.) sa v ostatných dekádach vyskytovalo približne u 10 novorodencov ročne. Pravdepodobnosť CRS v prípade nakazenia neimúnnej matky rubeolou v začiatkoch tehotenstva je okolo 25-90%; pravdepodobnosť po 16. týždni tehotenstva je 0-25%, po 20. týždni je už CRS zriedkavý.[496][[506]520][588][519][312]

Na Slovensku sa vakcína začala používať od roku 1982 u 12-ročných séronegatívnych dievčat, od roku 1984 plošne u 11-ročných dievčat, a od roku 1985 u všetkých 2-ročných detí vrátane chlapcov.[28][506]

Účinnosť vakcíny v prevencii rubeoly je dodnes neznáma.[428] Po zavedení očkovania sa síce znížil výskyt diagnostikovanej rubeoly (čo môže byť aj dôsledkom predpojatosti lekárov), ale aj tak sa objavujú epidémie vo vysoko zaočkovaných populáciách. Výsledky sú rôzne, spomedzi tých horších môžeme citovať pokles protilátok do 4 rokov na polovicu a ich zmiznutie až u 36% adolescentiek po niekoľkých rokoch.[208][385-391] Vo Švajčiarsku aj napriek plošne odporúčanému očkovaniu dojčiat (dosiahnutá zaočko-

vanosť do 80%), ako aj neočkovaných školákov, výskyt protilátok postupne klesal až dosiahol dočasne 60% u 7-12 ročných detí.[597] V Iraku očkovaným deťom postupne klesal výskyt ochrannej hladiny protilátok, až dosiahol po 7-8 rokoch iba 48,8%.[598] Navyše, ani vysoké titre protilátok nie sú zárukou odolnosti.[208] [385-391] Je zaujímavé, že Chang *et al* nepozorovali u neočkovaných koreláciu medzi hladinou protilátok a výskytom typických príznakov ochorenia. Uvádzajú tiež, že protilátky z očkovania pretrvajú možno 2-3 roky, a ak sa zistia aj neskôr, nie je to známkou účinnosti vakcíny, ale prekonania infekcie – kontaktu s divokým vírusom, ktorý pôsobí ako "booster".[506] Podobný názor vyjadril aj Just *et al*.[620] V takom prípade, akákoľvek účinnosť vakcíny je vlastne závislá od nepretržitej cirkulácie vírusu v spoločnosti; iróniou je, že práve tomu chcú úrady zabrániť očkovaním.

Hlavným cieľom vakcíny totiž nemala byť prevencia banálneho ochorenia na rubeolu, ale ochrana ešte nenarodených detí pred CRS.[28][519] K dispozícii boli teda dve stratégie: v USA očkujú ročné deti 2× s mesačným odstupom[519] a preočkujú ich vo veku 5-9 rokov, v UK zase očkujú najmä dievčatá vo veku 11-14. Očkovanie chlapcov v podstate nemá zmysel, ale vykonáva sa v zmysle nepreukázanej hypotézy kolektívnej imunity, aby sa "prerušila cirkulácia vírusu v spoločnosti".[496]

V čase pred zavedením očkovania bola rubeola bežným detským ochorením, takže 85% ľudí vstupovalo do veku dospelosti už s celoživotnou imunitou. Avšak po zavedení plošného očkovania bolo v rôznych krajinách stále 8-31% tehotných žien zraniteľných; podiel zraniteľnej populácie teda očkovanie detí nijako neznížilo. Epidemiologické prehľady SR dokonca ukazujú, že neočkované (staršie) ročníky majú vyšší podiel výskytu protilátok než mladšie očkované ročníky, a to napriek pomerne krátkemu času uplynutému od ich očkovania. Z pohľadu kolektívnej imunity teda očkovanie nesplnilo svoj účel.[203][171]s240;[212][312][390][392-395] [427]s73;[431]s17;[506][513][519][286]

Keďže odolnosť vyvolaná očkovaním je možno len krátkodobá a prchavá, na rozdiel od imunity z prirodzeného prekonania ochorenia, veľkým problémom je, že očkované ženy majú vo veku tehotenstva v skutočnosti väčšie riziko nakazenia. Ukazuje sa tiež, že väčšina dospelých sa nakazí od dospelých, takže očkovanie detí v skutočnosti nezabezpečuje „kolektívnu" ochranu tehotných žien.[520]

Reinfekcie

Veľavravným ukazovateľom kvality imunity sú opakované infekcie (reinfekcie). Viaceré štúdie uvádzajú, že očkovaní, ktorí sa počas epidémie dostanú do kontaktu s chorými, majú podstatne vyššiu mieru reinfekcie než ľudia s prirodzenou imunitou (z prekonania ochorenia).[496] Reinfekcie pritom môžu byť rovnako časté ako primárne infekcie,[496] z čoho môžeme usudzovať, že ak vôbec očkovanie chráni pred nakazením, tak je to veľmi chabá alebo krátkodobá ochrana. Reinfekcia je bezpríznaková, no u tehotnej ženy môže spôsobiť poškodenie plodu (CRS) [496][497][506][519][560] a to aj pri subklinickom priebehu ochorenia;[401] hoci prípady CRS na základe reinfekcie sú celkovo zriedkavé,[637] a podstatne menej časté než pri prvotnej infekcii,[496] opäť sú vo výhode ľudia s prirodzenou imunitou u ktorých sa reinfekcie vyskytujú v relatívne menšej miere než u očkovaných.

Poznatky o presnom výskyte reinfekcií a následnom riziku CRS sú veľmi skromné. Miller uvádza, že počas lokálnych epidémií sa nakazilo len 5% s prirodzenou imunitou no vyše 50% kontaktov s vakcínovou imunitou, najmä u ktorých už hladina protilátok stihla výraznejšie poklesnúť. U prirodzene imúnnych matiek odhaduje riziko infekcie plodu v prípade reinfekcie na menej než 10% a pravdepodobne menej než 5%, u očkovaných matiek môže byť vyššie.[496] Horstmann študoval priebeh lokálnej epidémie a zistil, že reinfekcii podľahlo 80% spomedzi očkovaných a len 3,4% spomedzi prirodzene imúnnych.[497] Chappell i Dontigny uvádzajú riziko CRS pri reinfekcii očkovanej ženy vo výške 8%.[312][569] Cradock-Watson skúmal reinfekcie u tehotných žien; spomedzi 34 žien sa nevyskytol ani jeden prípad CRS. Pritom iba jedna z nich mala preukázateľne imunitu z očkovania, takže pre prirodzene imúnne matky je riziko CRS v prípade reinfekcie menej než 3%. Autori uzatvárajú, že u prirodzene imúnnych žien je reinfekcia neškodná, čo však nemožno predpokladať pre ženy s imunitou získanou očkovaním, ktorých riziko je zrejme väčšie.[569] Podľa citovaných štúdií je teda riziko reinfekcie v prípade epidémie až 35-80% u očkovaných oproti 3-17% u prirodzene imúnnych a vedie k CRS s pravdepodobnosťou asi 8% u očkovaných a menej než 3-5% u prirodzene imúnnych. Z viacerých ukazovateľov je teda zrejmé, že imunita z očkovania je omnoho nespoľahlivejšia než prirodzená imunita.

Celkovo sa odporúča tehotným ženám, aby sa chránili pred kontaktom s nakazenými aj v prípade, že už majú imunitu, či už prirodzenú, alebo vyvolanú očkovaním.[637]

Očkovacie schémy a ich etické problémy

Narážame tu aj na etický problém – je správne, odopierať všetkým deťom možnosť získania trvalej imunity (prekonaním mierneho ochorenia), a navyše ich celoplošne vystavovať riziku nežiaducich účinkov vakcíny, aby sme čisto teoreticky chránili niekoľko nenarodených detí pred CRS?

Inou možnosťou by bolo, počkať s očkovaním do veku dospelosti, kedy je už aj bez očkovania 85% ľudí odolných voči rubeole prirodzeným spôsobom, a potom zaočkovať už len menšiu časť zraniteľných žien. Tento prístup má výhodu v tom, že na rozdiel od plošného očkovania detí, nedochádza k posunu ochorenia do kritického veku.[427]s74 Spája sa však s rizikom, že vakcínovému vírusu by mohli byť vystavené ženy, ktoré čoskoro otehotnejú alebo už sú tehotné. Je pritom dokumentovaných mnoho prípadov, kedy ženy očkované proti rubeole následne porodili deti postihnuté CRS.

Očkovanie spôsobuje posun v epidemiológii ochorenia – kým pred zavedením očkovania 77% detí prekonalo rubeolu do veku 14 rokov, po zavedení plošného očkovania sa pomer vekových skupín postupne posúval, až dosiahol 71-85% u skupiny 15 rokov a viac, čo je nežiaduce.[166]s506;[171]s240;[207];[363][392][396-403][427][519] Švajčiarska štúdia ukázala, že zavedenie plošného očkovania detí neprerušilo cirkuláciu vírusu.[596]

Pokles počtu hlásených ochorení po zavedení očkovania sa označuje ako úspech, avšak meradlom úspešnosti očkovania proti rubeole by mal byť v skutočnosti len výskyt CRS, pretože to je jediný dôvod očkovania proti ináč veľmi miernemu ochoreniu. Lenže väčšina krajín, ktoré zaviedli plošné očkovanie proti rubeole, neuvádza výsledky v tomto dôležitom aspekte. Dostupné dáta sú rozporuplné – v niektorých krajináchvýskyt CRS klesol, v iných vzrástol, napr. v Saudskej Arábii síce stúpla sérokonverzia po zavedení očkovania až na 91%, no výskyt CRS vzrástol 4-násobne.[427]

V roku 1966 sa v USA začal sledovať výskyt CRS, evidovaných bolo 11 prípadov. V roku zavedenia očkovania (1969) to už bolo 31, v 70. rokoch v rozmedzí 30-70 prípadov ročne, epidemický výkyv nastal aj v 90. rokoch.[520][519][588] Výskyt CRS postupne z dlhodobého hľadiska klesol. Lenže štandardným zákrokom u tehotných žien s podozrením na infekciu rubeoly sa stal "terapeutický potrat", čím sa počet CRS umelo znížil oproti obdobiu pred očkovaním.

Horšie vyzerá vyhodnotenie pomeru počtu prípadov rubeoly a CRS. Kým v roku 1966, pred zavedením očkovania, bolo na 46 925 prípadov rubeoly 11 prípadov CRS, v roku 1991 bolo 1401 prípadov rubeoly a 47 CRS. V roku 1992 bolo len 160 prípadov rubeoly a 11 CRS, takže po 25 rokoch očkovania bola situácia z pohľadu cieľa očkovania rovnaká ako pred jeho zavedením.[520] V USA je CRS sledovaný len pasívne,[519] čo značí, že tomuto ochoreniu sa nepripisuje vysoká dôležitosť. Je preto podivné, že kvôli nemu beží plošné očkovanie.

Samotné očkovanie, keďže ide o aktívny vírus, sa spája s rizikom CRS v teoretickej výške 0,6-2,5% v prípade, že je vakcína podaná tehotnej žene. To sa považuje za výhodné v porovnaní s "bežným rizikom" 3% v celkovej populácii.[286]

Na adresu vakcíny teda zaznieva oprávnená kritika, avšak úrady očkovanie radšej rozširujú než redukujú. Takže očkujú sa nielen malé deti, ale aj deti pred pubertou, a to nielen dievčatá, ale aj chlapci.[404-407][203]

Pritom je už zrejmé, že akákoľvek plošná očkovacia stratégia – či už zahŕňa dojčatá, deti v puberte, alebo oboje – je efektívna len vtedy, ak sú preočkované aj dospelé ženy pred tehotenstvom.[427] Aká je teda vlastne logika plošného očkovania detí? Prečo sa vakcína nemôže ponechať len pre dospelé ženy, na základe testu protilátok a ich slobodného rozhodnutia? Chránime azda potenciálne potomstvo tej časti pubertálnych dievčat, ktoré pre nezodpovedný prístup k sexu neplánovane otehotnejú, teda aspoň to potomstvo, ktoré nepadne za obeť interrupciám? Tých pubertálnych dievčat, ktoré sú vo veku 11 rokov aj tak preočkované?

Zaujímavým indikátorom dôvery voči vakcínam sú samotní lekári. V niektorých amerických nemocniciach vznikla požiadavka na zamestnancov, aby sa „v záujme ochrany tehotných pacientiek" nechali zaočkovať. Väčšina lekárov očkovanie odmietla. Ak samotní lekári očkovanie nepovažujú za dôležité alebo bezpečné, ako ho môžeme nanucovať bezbranným deťom?[171]s241;[408-415]

Záver: Vakcína je v používaní príliš krátko a preto akýkoľvek je jej (dosiaľ neobjasnený) účinok, zatiaľ ovplyvnila len malú časť populácie a nemohla zabezpečiť kolektívnu imunitu. Tento problém nejasnosti je umocnený zistenými veľkými rozdielmi v parametroch účinnosti rôznych vakcín používaných v minulosti. Trvanie účinku vakcíny je príliš krátke a preto kolektívna imunita nie je pravdepodobná ani v budúcnosti. Účinnosť vakcíny nedokáže zlepšiť podiel chránenej populácie v kritickom veku. Očkovanie detí nezaručuje významný dopad na výskyt ochorenia u dospelých, očkovanie dospelých žien je zase riskantné kvôli nežiaducim účinkom. Kolektívnu imunitu nepodporuje ani fakt, že plošné očkovacie programy nepriná-šajú očakávaný efekt, pokiaľ sa nezaočkujú aj dospelé ženy. Klinickým cieľom očkovania bola ochrana nenarodených detí voči CRS prostredníctvom vyvolania kolektívnej imunity. Tento cieľ očkovanie nesplnilo.

Tabuľka: Účinnosť 10-val. pneumokokovej vakcíny (OPA) v 2. roku veku[446] a otitis media (OM) pre 7-val. vakcínu.[478] Počet pneumokokových nákaz podľa kmeňov v SR podľa NRC[453][515][599][632][672][673][674][675] a odhad predídených prípadov podľa účinnosti.

			prípadov za rok									teoretická účinnosť	
kmeň	**účinn. OPA [%]**	**účinn. OM 7v [%] ***	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	**spolu**	**podľa OPA [prípadov]**	**7v podľa OM*[prípad.]**
nepresné	-	-33			3	3	1	2		1	10		-3
neznáme	-	-33	4	7		2	3		5	5	26		-9
39	-	-33					1		1		2		-1
38	-	-33						1			1		0
37	-	-33								1	1		0
36	-	-33				1					1		0
35 (?)	-	-40			1						1		0
35F	-	-40		1	2		3	1			7		-3
35B	-	-40	1		2	4					7		-3
34	-	-33						1			1		0
33 (?)	-	-33			1	1		1			3		-1
33A/F	-	-33							1		1		0
31	-	-33				1	2		1	1	5		-2
24F	-	-33				1	1				2		-1
24A	-	-33								1	1		0
23F	73,3	59		1	1		1		2		5	4	3
23B	-	-33					2	2		2	6		-2
23A	-	75			1	1	2		2	4	10		8
22F	-	-33			4	1	1		4	1	11		-4
22A	-	-33							1		1		0
20	-	-33			2					1	3		-1
19F	73,1	25	3	1	1	3					8	6	2
19C	-	-33	2								2		-1
19A	8,8	34	7	8	6	13	14	7	10	20	85	7	29
18 (?)	-	-33			1		1				2		-1
18F	-	-33	1							1	2		-1
18C	36,2	58	1			1	2				4	1	2
18B	-	-103		1							1		-1
18A	-	-33				1		1			2		-1
17F	-	-33				1	1	1	1	1	5		-2
16F	-	-33					1				1		0
15 (?)	-	-4		1		1					2		0
15F	-	-4		1			1		1		3		0
15C	-	-4	1	1	1	1		1			5		0
15B	-	-4	1	1		1	1		3	1	8		0
15A	-	-4	1		4	5	4	2			16		-1
14	94,9	69	4	1	2	2	1		1	1	12	11	8
13	-	-33							1		1		0
12 (?)	-	-33		2		1					3		-1
12F	-	-33		1	2				2	1	6		-2
12A	-	-33		1						1	2		-1
11 (?)	-	-33			3						3		-1
11A/D	-	-33				2	2		1	1	6		-2
10F	-	-33		2							2		-1
10B	-	-33					2				2		-1
10A	-	-33		1			1	2		2	6		-2
9 (?)	-	-33		1							1		0
9V	100,0	54				1			1		2	2	1
9N	-	75			1	2			2	3	8		6
9L	-	-33	1								1		0
8	-	-33			1	3	3	6	8	8	29		-10
7 (?)	-	-33		1	1						2		-1
7F	100,0	-33		1	6	4	3	2	1		17	17	-6
7A	-	-33					1				1		0
6C/D	-	-33			3	2	1	2	6	2	16		-5
6B	61,0	84	4	2	4	1	3		2		16	10	13
6A	58,6	57	1	1		2	2	1		2	9	5	5
5	55,2	-33						4	1	1	6	3	-2
4	31,5	49	1	1	2	5	1	4	1	4	19	6	9
3	-	-33	8	11	13	10	10	11	20	20	103		-34
2	-	-33									0		0
1	19,1	-33			3	1	1	5	9	3	22	4	-7
spolu			41	49	71	78	73	57	88	89	546	76	-28
zhoda	**PCV7**	66	0,12	**PCV10**	111	0,2	**PCV13**	308			0,56		
účin. OPA		40	0,07		64	0,12		76			0,14		

*Poznámka: 6A a 19A skrížene reagujú, hoci nie sú súčasťou 10-val. vakcíny. 6A, 9N, 18B, 19A, 23A skrížene reagujú v štúdii OM 7-val. vakcíny. Otáznik = nejednoznačne určené. Kmeň "6A/B" som uznal ako 6B. Kmene relevantné pre vakcíny: zelená 7, modrá 10, žltá 13-val. vakcína. Vzťahuje sa na celý riadok. *U nevakcínových kmeňov mali očkovaní vyšší výskyt ochorení, podrobnosti viz ďalej pri grafe.*

Konjugované vakcíny

6.1. Pneumokoky

Streptococcus pneumoniae (pneumokok) prebýva v horných dýchacích cestách podstatnej časti populácie – až u 30-40% detí a 10-20% dospelých.[476][499] Vzhľadom k svojej rozšírenosti spôsobuje relatívne málo vážnych ochorení – výskyt invazívnych pneumokokových ochorení je okolo 16 na 100000 obyvateľov, a napr. vo Francúzsku sa vyskytujú 2 prípady pneumokokovej meningitídy na 100000 obyvateľov za rok.[470]

Na Slovensku bola situácia priaznivejšia – v rokoch 1997-2009, čiže ešte pred zavedením plošného očkovania, nastalo 340 ochorení a 38 úmrtí, čo predstavuje ročnú chorobnosť 0,5 na 100000 a ročnú úmrtnosť 0,05 na 100000, čiže 1 úmrtie na 2 milióny obyvateľov ročne. Z hľadiska detí do 1 roku života bola chorobnosť 4,4 na 100000.[660]

Tak ako u ostatných patogénov v tejto kapitole, invazívne ochorenia sa prevažne vyskytujú u ľudí, ktorí majú oslabenú imunitu, napríklad nejakým súbežným ochorením,[446] rakovinou krvi, vírusom HIV, liekmi, fajčením a inými faktormi.[661][Vakcína pokrýva 7, 9, 10 alebo 13 z celkovo vyše 90 známych sérotypov pneumokoka[463] a povinné očkovanie bolo na Slovensku zavedené navzdory faktu, že výskyt pneumokokových ochorení bol jeden z najnižších v Európe.[472]

Trvanie účinku

Rok aj štvrť až rok a pol po očkovaní má protilátky už len 51-75% detí, rozptyl je daný rozdielnymi výsledkami pre jednotlivé sérotypy pneumokoka obsiahnuté v polyvalentnej vakcíne.[446] Veľké rozdiely odhalili už predregistračné skúšky vakcíny; mesiac po očkovaní bola koncentrácia IgG ≥ 0.35 ug/ml prítomná u 80-99% podľa sérotypu, a len 28-58% pre sérotyp 6B resp. 56-69% pre 27F, podľa očkovacej schémy. Paradoxne sérotyp 6B sa vyznačoval najvyšším nárastom hladiny protilátok po preočkovaní, z čoho vyplýva, že vysoká hladina krátko po očkovaní nevypovedá nič o dĺžke a spoľahlivosti ochrany.

Opačným extrémom bol sérotyp 3, u ktorého sa hladina protilátok po booster dávke vôbec nezvýšila. Nízke hladiny zaznamenali aj sérotypy 4, 18C a napokon 9V, ktorý bol výnimočný aj v tom, že vôbec nereagoval na hliníkový adjuvans. Hoci bolo napokon rozhodnuté zaradiť fosfát hliníka kvôli ostatným 6 sérotypom, "*dôvody jeho účinku na zvýšenie imunogenicity vakcíny nie sú zatiaľ jasné*".[452]s8,16

Nevysvetlený ostal aj rozdiel v protilátkovej odozve u rovnakých sérotypov v rôznych vakcínach: 13-valentná vakcína spôsobovala celkovo mierne slabšiu imunitnú odozvu než 7-valentná voči spoločným sérotypom. Dokumentácia poskytuje viacero podobných "malých záhad".[452]s8 Zjavne však nie sú prekážkou schválenia a podávania tohto produktu malým deťom.

Zaujímavým je aj parameter opsonizačno-fagocytickej aktivity (OPA), ktorý o niečo lepšie vypovedá o reálnej použiteľnosti protilátok, vytvorených očkovaním. V predklinických štúdiách, OPA u sérotypov 1, 3 a 5 zaostávala za ostatnými sérotypmi.[452]s9 V ďalších štúdiách, rok aj štvrť po očkovaní malo požadovanú OPA len 54% detí, pričom u sérotypov 1, 4 a 18C to bolo len 14-50%. Už mesiac po očkovaní bola požadovaná OPA prítomná len u 93%, v prípade sérotypov 6A a 19A (považovaného za veľmi nebezpečný) len 70-82%. Je pozoruhodné, že v rôznych krajinách sa parametre líšili, príčiny nie sú známe.[446] Keďže skladba kolujúcich sérotypov nemusí byť svetovo homogénna, zloženie vakcíny nemusí dobre zodpovedať podmienkam SR. Do grafu sme oranžovou vniesli počet potvrdených prípadov podľa sérotypu, a modrou jeho príslušný podiel podľa účinnosti vakcíny (OPA voči jednotlivým sérotypom). Získali sme tým hrubý odhad, akému podielu ochorení na Slovensku je možné predísť očkovaním.

Práve kmene 3, 19A, a čiastočne aj 18C a 6A, ktoré sa podľa predklinických údajov napospol vyznačujú najmenej presvedčivou imunitnou odpoveďou vakcíny, patria medzi značne rozšírené kmene na Slovensku (podľa obmedzených dostupných údajov), spolu až v rozsahu 37% (82 z 221 identifikovaných vzoriek).[453] [515] Dá sa teda povedať, že vakcína je veľmi nespoľahlivá až u polovice z tých pneumokokových ochorení, na ktoré sa zameriava.

Sérotypový problém

Niektoré z 90-tich sérotypov spôsobujú závažné ochorenia častejšie než iné, no celkovo neexistuje "sérotypová mapa", ktorá by objasňovala zastúpenie jednotlivých sérotypov na Slovensku. Vakcíny boli formulované v prvom rade pre americký, a až potom pre európsky trh, a zachytávajú len niekoľko vybraných, údajne najviac nebezpečných sérotypov. Iba v roku 2011 bolo zriadené *Národné referenčné centrum pre pneumokokové nákazy (NRC)*[453] ktorého úlohou je vyhodnocovať, ktoré sérotypy najčastejšie spôsobujú závažné ochorenia. Z toho vyplýva pre hypotézu kolektívnej imunity niekoľko ďalších problémov:

1. Údajov je zatiaľ veľmi málo a sledovanie je krátkodobé.

2. "Najproblémovejšie" sérotypy (ktoré spôsobujú najviac závažných ochorení) nemusia patriť medzi najrozšírenejšie v populácii.
3. Na Slovensku sa používali už 7-, 10- a 13-valentné vakcíny, takže časť očkovaných jedincov má v podstate len polovičné spektrum protilátok než iní očkovaní.
4. Z hľadiska tých obmedzených údajov, ktoré NRC zhromaždilo u celkovo 546 testovaných ochorení s dostatočne presne identifikovaným sérotypom, mohla 7-valentná vakcína vzhľadom k svojej sérotypovej skladbe teoreticky ovplyvniť iba 66 (12%), 10-valentná 111 (20%) a 13-valentná 308 (56%) pneumokokových ochorení, brané z hľadiska výskytu sérotypov na Slovensku. Hľadisko veku pacientov bolo v tejto úvahe zanedbané (prevažne išlo o starších ľudí). Vidno, že až tretinu ochorení spôsobili spolu dva sérotypy: 3 a 19A.
5. Ak vezmeme OPA ako ukazovateľ účinnosti a dosadíme ho do počtu prípadov na Slovensku podľa jednotlivých sérotypov, tak 7-valentná vakcína mohla predísť 40 prípadom ochorenia (7%), 10-valentná 64 prípadom (12%) a 13-valentná 76 prípadom (14%); u nej však nie je k dispozícii údaj k sérotypu 3 ktorý zapríčinil 103 ochorení, takže výsledok by mohol byť pre 13-valentnú vakcínu podstatne lepší, no na druhú stranu, hladiny protilátok boli v klinickej štúdii voči tomuto sérotypu nízke.
6. Zastúpenie jednotlivých sérotypov sa môže v čase meniť. Znamená to, že aj keby bolo očkovanie dokonale a dlhodobo účinné (čo zďaleka nie je), a keby bolo perfektne zacielené na tie správne sérotypy v obehu (čo nie je), časom by sa aj tak stávalo čoraz neefektívnejším, pretože by sa jednoducho v populácii spontánnou cirkuláciou rozšírili odlišné sérotypy, proti ktorým obyvateľstvo očkované nebolo.
   Niektorí výskumníci už napokon naznačujú, že pneumokokové vakcíny by sa mali neustále obmieňať, aby pružne reagovali na aktuálny výskyt konkrétnych sérotypov (podobne, ako sa každý rok obmieňa chrípková vakcína). Takáto filozofia očkovania by každopádne znamenala nemožnosť dosiahnutia hypotetickej kolektívnej imunity, pretože sérotypy by sa obmieňali častejšie, než by sa stihla dosiahnuť významnejšia zaočkovanosť tými predošlými.
7. Existuje teória, že dokonca aj samotné očkovanie spôsobuje posuny v mikrobiálnej ekológii – že vytvára selektívny tlak na určité sérotypy zahrnuté vo vakcíne a vedie tak k rozmachu nových, dovtedy menej rozšírených sérotypov (tzv. *serotype replacement*).[454][468][470][471][452]s24 [474][475][476][479][498][663] Teória nie je bezvýhradne prijímaná, pretože zmeny cirkulujúcich sérotypov sú zrejme multifaktorový jav, na ktorom sa môžu zúčastňovať aj antibiotiká a iné okolnosti – napokon, je obtiažne vôbec nejaký vplyv hodnotiť, keď o výskyte sérotypov pred, ako aj po zavedení plošného očkovania máme tak málo údajov. Avšak ak by sa teória potvrdila, znamenala by, že vakcína spôsobuje zrýchľovanie problému z bodu 5.
8. Pneumokoky i meningokoky dokážu obmieňať povrchové zapuzdrenia (jav sa nazýva *capsule switching*), čo vedie k zastaraniu a v podstate neúčinnosti vakcín, keďže vytvorené protilátky už nefungujú voči pozmeneným baktériám. Zatiaľ nie je jasné, do akej miery je tento jav zodpovedný za posuny v detegovaných sérotypoch, a či *serotype replacement* nie je vlastne (aspoň z časti) výmenou zapuzdrenia namiesto úplnej výmeny kolujúcej baktérie.[466][467][468][474][475][476][479]
9. Kvôli epitopovému preťaženiu môže polyvalentná vakcína teoreticky znižovať odolnosť voči iným patogénom, napr. stafylokokom.[558]

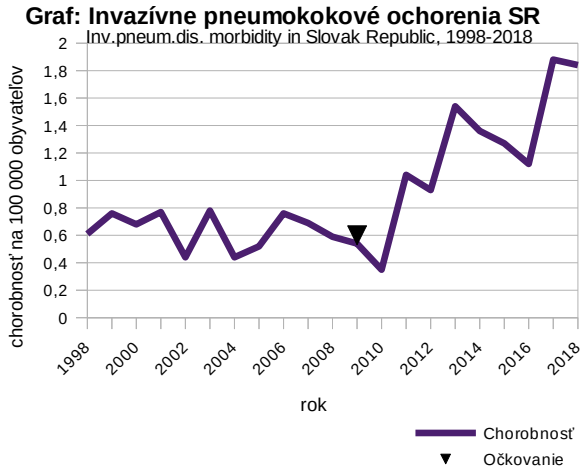
Dokonca aj pre kolektívnu imunitu nadmieru optimistický článok uzatvára, že snaha o vyhubenie pneumokokov z dýchacích ciest je "bláznivý cieľ" a úspechom by bolo, keby sa zmenšil výskyt nebezpečných sérotypov a vzrástol výskyt tých neškodných.[476] Mohlo by však dôjsť aj k opaku – náhrady súčasných kmeňov nebezpečnejšími. Často sa napríklad uvádza sérotyp 19A rezistentný voči antibiotikám. V holandskej kontrolovanej štúdii mali očkované deti o 77% vyšší výskyt tohto kmeňa než neočkované deti a častejšie potrebovali širokospektrálne antibiotiká.[471]

O mikrobiálnej ekológii vieme toho veľmi málo, máme len slabé údaje o výskyte jednotlivých sérotypov, a o to biednejšie je naše poznanie o príčinách, z akých sú rozšírené. Potenciálne uvoľnený životný priestor by napokon mohla obsadiť aj celkom iná, dosiaľ málo známa baktéria, na ktorú populácia nie je adaptovaná tak dobre ako na pneumokoky.

Treba podotknúť, že z rovnakého problému výmeny sérotypov bola podozrievaná aj hemofilová vakcína.

Tu vidíme **celkový výsledok očkovania proti pneumokokom - výskyt invazívnych pneumokoko-**

vých ochorení vzrástol 3-násobne.[453][515][599][632][672][673][674][675]



Účinnosť

Hoci roblematiku "kolektívnej imunity" na Slovensku dostatočne uzatvára vyššieuvedený graf vývoja IPO na Slovensku, predsa si pre rozšírenie poznatkovej bázy priblížme údaje o účinnosti vakcíny.ďalšie

Klinická účinnosť pneumokokovej vakcíny bola v predregistračných skúškach skúmaná z pohľadu invazívnych pneumokokových ochorení, zápalu stredného ucha a zápalu pľúc. Nebola skúmaná účinnosť z hľadiska prevencie akýchkoľvek pneumokokových infekcií. Nie je teda preukázané, že by vakcína bránila bežným ochoreniam dýchacích ciest. Dôvody, prečo je to zároveň málo pravdepodobné, si uvedieme ďalej.

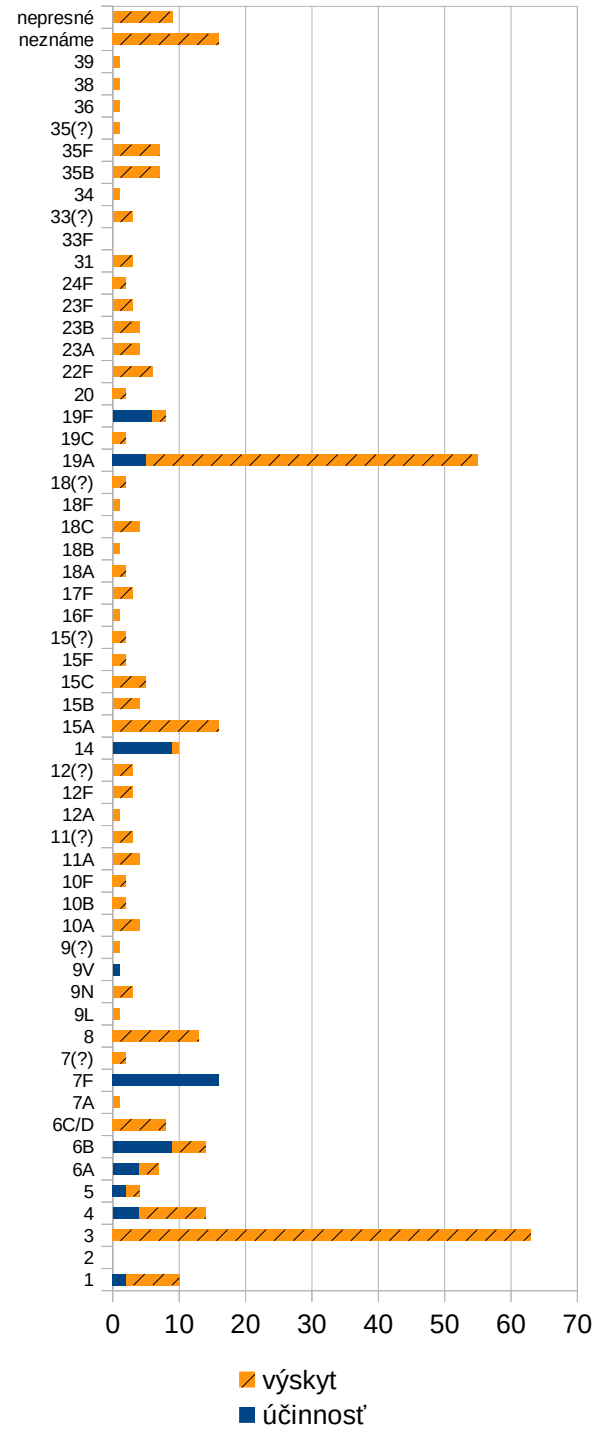
V štúdii D118-P8 vyšla odhadovaná účinnosť 100% voči invazívnym pneumokokovým ochoreniam spôsobených vakcínovými sérotypmi, avšak len pri pomerne širokom intervale významnosti (p=0,063). Na hladine významnosti 95% vychádza účinnosť v rozsahu 75-100% (81 resp. 87% pri jednostrannom intervale).

Všeobecná účinnosť proti invazívnym pneumokokovým ochoreniam spôsobených akýmkoľvek sérotypom vyšla 86% pri širokom intervale významnosti (p=0,07), pričom na hladine významnosti 95% je to 58-99% (65 resp. 77% pri jednostrannom intervale). Štúdia bola pomerne krátkodobá, trvala od októbra 1995 do apríla 1999, deti boli zaraďované do augusta 1998.

Účinnosť proti zápalu pľúc spôsobenému vakcínovými sérotypmi vyšla 87%, opäť pri veľmi širokom intervale významnosti 8-95%. Z hľadiska výskytu zápalu pľúc celkovo, očkovanie znížilo riziko odhadom o 33%, z hľadiska zápalu stredného ucha len o 6 resp. 7%.[452]s20[477]

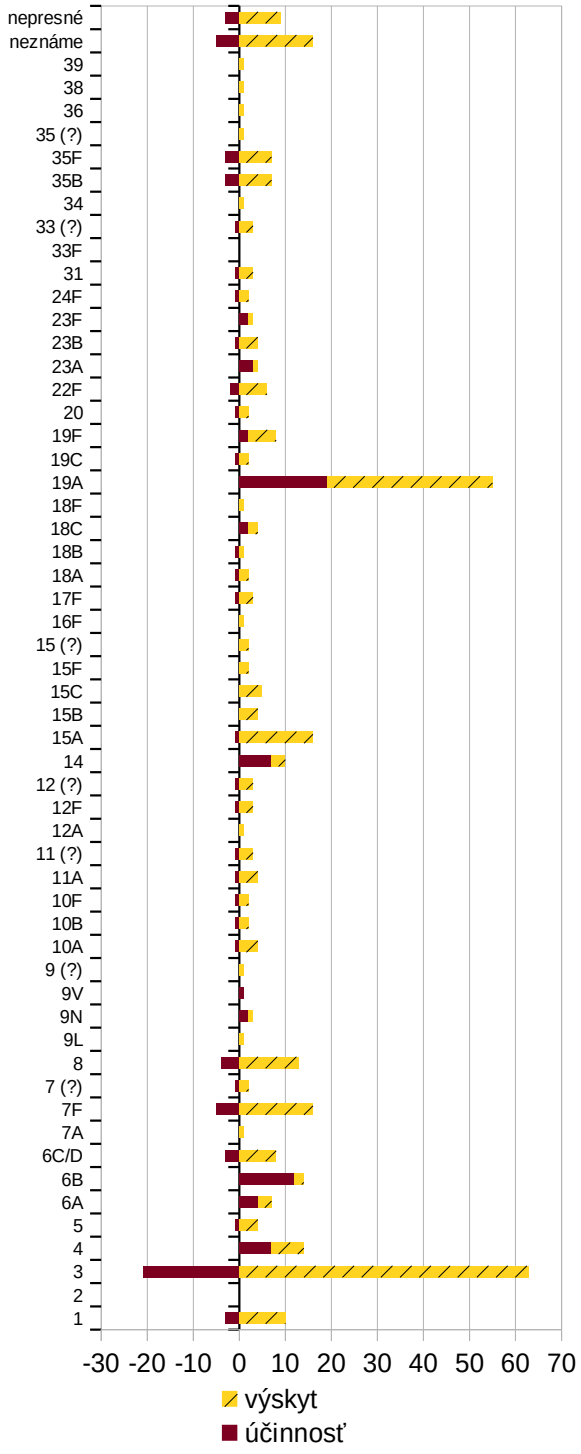
V štúdii D118-P809 vyšiel bodový odhad účinnosti 57% proti zápalu stredného ucha spôsobenému vakcínovými sérotypmi, 34% proti akýmkoľvek pneumokokovým zápalom stredného ucha a 6% proti zápalom stredného ucha celkovo. Boli zaznamenané veľké rozdiely účinnosti voči jednotlivým sérotypom, napr. až 84% proti 6B a naproti tomu len 25% resp. 34% proti 19F resp. 19A.[452]s23 Účinnosť voči ochoreniam spôsobeným sérotypmi 6B, 9V a 4 sa pre malý počet nedala vyhodnotiť.[452]s25[478] U očkovanej skupiny bol o 33% vyšší výskyt ochorení spôsobených inými sérotypmi než u kontrolnej skupiny, a o 11% vyšší výskyt hemofilových ochorení.[478] Celková zdravotná bilancia vakcíny je tak povážlivá a znovu sa ukazujú možné interferencie s imunitným systémom.

Graf: Teoretická účinnosť (OPA) 10-valentnej vakcíny v 2. roku veku[446] v podmienkach SR podľa údajov NRC 2011-2016[453][515][599][632][672][673]



Poznámka: Kmene 6A a 19A skrížene reagujú, hoci nie sú súčasťou 10-valentnej vakcíny.

Graf: Význam 7-valentnej vakcíny voči zápalu stredného ucha v podmienkach SR odhadnutý podľa údajov NRC 2011-2016 o zastúpení sérotypov v ochoreniach a štúdie D118-P809 o klinickej účinnosti.[453][515][478]



**Poznámka: štúdia uvádza skríženú účinnosť aj voči kmeňom 6A, 9N, 18B, 19A, 23A ktoré nie sú zahrnuté vo vakcíne. Pri kmeni 18B uvádza účinnosť -103% a pri iných, mimovakcínových kmeňoch priemerne -33%, čiže očkovaní mali vyšší výskyt ochorenia (konkrétne u kmeňa 15: -4%, 35: -40%); tento výsledok som do grafu vyniesol v podobe zápornej hodnoty.*

***Prázdne položky znamenajú, že ochorenie spôsobené daným kmeňom sa nevyskytlo. Sérotypy, ktoré sa podarilo určiť len približne (skupinovo), sú v niektorých prípadoch zaradené pod "iné", pretože nie je jasné, pod ktorý sérotyp by sa mali počítať.*

Do grafu sme tentokrát ako meradlo účinnosti vakcíny použili údaj o zápale stredného ucha.

Problémy štúdií

Treba podotknúť, že klinické štúdie, ktoré mali preukázať účinnosť vakcíny, nie sú úplne vedecky spoľahlivé, pretože nemali placebo kontrolnú skupinu; ako placebo boli použité iné experimentálne vakcíny, najmä proti hepatitíde B a meningokokom C. Všetky deti dostali súčasne ďalších 4-7 vakcín takže skúšky nemali žiadnu kontrolnú skupinu neočkovaných detí. Vzhľadom k vyššieuvedeným nevysvetleným imunologickým paradoxom medzi jednotlivými vakcínami a dokonca sérotypmi pneumokokovej vakcíny, nedajú sa vylúčiť nepredvídateľné účinky týchto vakcín v kontrolných skupinách, ktoré by mohli viesť k zvýšenému výskytu pneumokokových invazívnych ochorení a tým k skresleniu výsledkov v prospech vakcíny. Táto výhrada je posilnená pozorovaním podobných efektov u vakcíny proti čiernemu kašľu, ako bolo uvedené v príslušnej kapitole, ktoré sa týkali o.i. práve meningokokov a hemofilov. Okrem toho je tu známy Th1-supresívny účinok hliníkových adjuvantov.

Ďalšiu skupinu nejasností vnáša vyložene formálne testovanie širších polyvalentných vakcín – kým u 7-valentnej prebehli aspoň nejaké skúšky klinickej účinnosti, u 10- a 13- valentných už výrobca nemusel k registrácii preukázať nič viac ako nárast hladiny protilátok voči sérotypom pridaným nad rámec pôvodných 7-mich.[452][662][664] Vzhľadom k vyššieuvedeným osobitostiam, paradoxom a nevysvetleným efektom u rôznych sérotypov, reálny ochranný účinok u týchto pridaných sérotypov ostáva otázny a nedá sa odvodiť od tvorby protilátok.

Pre PCV10 (vtedy ešte PCV11) prebehli v roku 2004 skúšky účinnosti proti OM na území Českej a Slovenskej republiky.[664][665][666]

V systematických prehľadoch Cochrane, účinnosť PCV7 proti OM zodpovedal predmarketingovým skúškam a autori ho nazvali ako „marginálny" – relatívne riziko sa u nízko rizikových detí znížilo prinajlepšom o 7%, čo, samozrejme, môže mať zdravotný význam. Lenže u vysoko rizikových detí (u ktorých sa vakcína zrejme často odporúčala) sa riziko zvýšilo o 5%. Použitý nosič mal veľký vplyv na účinnosť – kým CRM197 bol účinný, vakcína s nosičom *Neisseria meningitidis* nemala žiadny účinok. Ak sa PCV7 podala vo vyššom veku, zvyšovala riziko OM.[667][665]

Dôkazový materiál novšie vakcíny bol veľmi skromný – pozostával z jedinej štúdie. PCV11 s nosičom *Haemophilus influenzae D* u dojčiat znížila relatívne riziko OM o 34% a PCV9 ho znížila o 17%.[667][665]

Účinnosť proti IPO spôsobenými vakcínovými sérotypmi bola 80%, celková účinnosť (so započítaním ostatných sérotypov) 58%. Účinnosť proti zápalu pľúc potvrdenému snímkami bola 27%, proti klinickému zápalu pľúc iba 6%. Vakcína znížila celkovú úmrtnosť o 11%.[668]

Ako sme videli vo vyhodnotení správ NRC, sérotypy 3 a 19A zodpovedajú za najväčší podiel ochorení. Tieto sérotypy obsahuje iba PCV13, čo by teoreticky mohlo znamenať, že je pre naše podmienky najvhodnejšia, avšak táto jej výhoda nemusí byť taká jasná ako sa na prvý pohľad zdá. Ako uvádzame aj v iných súvislostiach, pre tieto sérotypy chýbajú jasné dôkazy účinnosti vakcíny, a podľa dostupných ukazovateľov nevyvolávajú vo vakcínach práve najspoľahlivejšiu imunitnú odpoveď.

Pozornosť si v tejto súvislosti zasluhuje aj fakt, že Synflorix mal byť pôvodne 11-valentnou vakcínou, no nepreukázala sa klinická účinnosť proti OM spôsobenými sérotypom 3, a tak nakoniec nebol zaradený a Synflorix zostal ako 10-valentná vakcína. Zdá sa, že príčiny tohto javu súvisia so zvláštnosťami antigénu, a to buď vďaka slabej tvorbe imunitnej pamäti alebo vysokej odolnosti antigénu proti protilátkovým obranným mechanizmom v strednom uchu. Podľa autorov je význam antigénu sérotypu 3 v akejkoľvek vakcíne otázny, až kým sa jeho účinnosť definitívne nepreukáže.[669][670][671]

V poregistračnom období sa okrem oslavných článkov na vakcíny objavili aj pochybnosti, či za poklesom invazívnych ochorení nemohli byť predsa len aj iné okolnosti, napríklad miernejšia chrípková sezóna.[480] Táto výhrada je legitímna, nakoľko žiadna zo štúdií známych autorovi, ukazujúcich "pokles po zavedení očkovania", nemala vedecky preukazný dizajn.

Povaha účinku vakcín

Výrobca pneumokokovej vakcíny priznáva, že **po 3 dávkach vakcína nemala pozorovateľný vplyv na nazofaryngeálne (nosohltanové) nosičstvo baktérie**. S odstupom pol roka po 4. dávke nastalo zníženie

nosičstva vakcínových sérotypov o 6,7 percentuálneho bodu, zároveň sa však o 3,5 percentuálneho bodu zvýšilo nosičstvo iných sérotypov.[452]s24 Vzhľadom k malému absolútnemu počtu prípadov môže ísť o štatistický výkyv, alebo naznačovať spomínaný problém náhrady sérotypov, alebo poukazovať na nejaký iný vplyv. Z oficiálneho indikačného hľadiska môžeme teda konštatovať, že vakcína nemá pre kolektívnu imunitu presvedčivo podložený význam.

Z hľadiska akademickej diskusie o schopnostiach vakcíny, izraelská štúdia o málo známej 9-valentnej vakcíne uvádza zníženie výskytu horných respiračných infekcií o 15-17%. Avšak mala pomerne malý rozsah a sledovala len malé deti.[481] Holandská štúdia zistila u očkovaných zníženie nosičstva vakcínových sérotypov o 18 percentuálnych bodov (20 vs 38%) oproti neočkovaným deťom, avšak zároveň zvýšenie o 13 percentuálnych bodov u mimovakcínových sérotypov (43 vs 30%). Štúdia skúmala len prvé 2 roky života a nemala kontrolnú skupinu úplne neočkovaných detí.[498]

Ďalšia (nezaslepená, placebom nekontrolovaná) štúdia uvádza zníženie nosičstva vakcínových kmeňov krátko po očkovaní, nezistila však koreláciu medzi hladinou sérových protilátok a kolonizáciou. Konštatuje tiež, že u dospelých nebolo pozorované zníženie nosičstva konjugovanou vakcínou, ani u detí polysacharidovou vakcínou.[499]

Cituje ďalej štúdie, podľa ktorých vakcína síce môže znížiť pravdepodobnosť nosičstva, no nemôže odstrániť kolonizáciu ktorá už u daného jedinca existuje.[499] Toto tvrdia aj ďalšie štúdie ohľadom hemofilových vakcín.[505]

Táto štúdia ako jedna z mála spozorovala, že imunita je udržiavaná kontaktom s baktériami, tzv. "*natural boosting*".[499] To vytvára otázky: ak vakcína hypoteticky naozaj znižuje nosičstvo a prispieva kolektívnej imunite, potom jej trvanie účinku bude tým kratšie, čím menej baktérií príslušného sérotypu bude cirkulovať.

Zaujímavým priznaním štúdie je, že laboratórne metódy majú svoju hranicu citlivosti, a že ak je kolonizácia menej intenzívna, môže ostať nezistená. Nie je známe, či aj takéto kolonizácie môžu spôsobovať šírenie ochorenia.[499] Takže ak by vakcína aj hypoteticky znížila počet nosených organizmov, nemusí to znamenať, že jedinec prestal byť nákazlivý. Popri slabom dizajne je tu teda ďalšia skupina otázok, ktoré sa zjavne môžu týkať aj ďalších podobných štúdií.

Ak by aj teoreticky očkovaním došlo k zníženiu infekcií či nosičstva u malých detí, ostáva zodpovedať otázku, či nedošlo k zvýšeniu u trochu väčších detí, čiže k presunu ochorenia, ako zistila francúzska štúdia.[470]

Choo *et al*[482] skúmali 3 skupiny po približne 60 detí; všetky dostali štvorkombináciu vakcín DTwP HiB, 2 skupiny dostali aj 7-valentnú pneumokokovú vakcínu v 3-dávkovej schéme, jedna skupina ju nedostala a slúžila ako kontrolná. Autori boli sklamaní veľmi slabou imunitnou odpoveďou na prvé 3 dávky vakcíny; zo všetkých 7 sérotypov, iba u sérotypu 14 bola hladina protilátok hodnotená v 5. mesiaci výrazne vyššia než u kontrolnej skupiny; u sérotypov 4, 9V a 23F bola len málo zvýšená. Autori však nekomentujú iný zaujímavý fenomén – odber v 2 mesiacoch naopak ukázal, že deti v kontrolnej skupine mali u sérotypov 9V a 23F mierne, a u sérotypu 6B dokonca výrazne vyššiu hladinu než obe očkované skupiny!

Vo veku 13-16 mesiacov dostali deti booster dávku polysacharidovej 23-valentnej vakcíny a keďže v tom čase sa málo zvýšili hladiny u sérotypov 1 a 5, ktoré boli len súčasťou tejto 23-valentnej, a nie 7-valentnej vakcíny, autori usúdili, že základné očkovanie 7-valentnou vakcínou vytvára priming pre slizničnú imunitu, napriek slabej odozve v čase jej podania. Avšak z tohto zlomového obdobia už neuvádzajú údaje kontrolnej skupiny, čo je zvláštne a štúdia tu vlastne prestáva byť kontrolovaná. Keď vezmeme do úvahy aj paradoxy medzi 2. a 5. mesiacom a rozdiely v odozve na jednotlivé sérotypy, štúdia nie je konkluzívna a navyše neobsahovala kontrolnú skupinu vôbec neočkovaných detí, čo je, vzhľadom k vyššieuvedeným medzivakcínovým interferenciám a efektom, problém; v štúdii už samotné rozdiely v kombinovaní vakcín do jednej striekačky spôsobovalo rozdiely v imunitnej odozve.

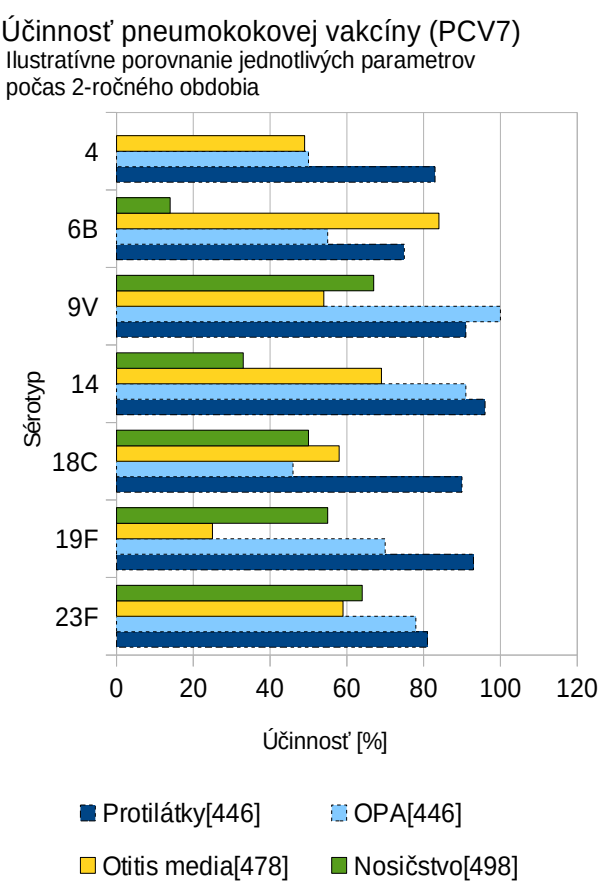
Autori citujú inú štúdiu, Korkeila *et al*, ktorá zistila, že deti, ktoré neboli očkované základnou sériou konjugovanej vakcíny, mali po zaočkovaní dávkou polysacharidovej vakcíny v 14 mesiacoch porovnateľnú alebo dokonca vyššiu hladinu protilátok IgA než deti, ktoré boli absolvovali celú základnú sériu konjugovanou vakcínou.[484]

Toto, spolu s vyššieuvedenými nedostatkami, skôr spochybňuje optimistické závery Choo *et al* o schopnosti konjugovanej vakcíny zvýšiť slizničnú imunitu. Navyše je z oboch štúdií zrejmé, že prinajmenšom v prvom roku života vakcína nemá takúto schopnosť.

Choo *et al* tiež zistili, že hladina IgG v slinách koreluje s hladinou IgG v plazme. Z toho vyplýva, že **ak je nameraná nízka hladina v plazme, tak v slinách bude tiež nízka**. Tým sa opäť dostávame ku krátkemu trvaniu účinku konjugovaných vakcín, ktoré bolo zistené v iných štúdiách: nezdá sa pravdepodobné, že by slabá imunitná odozva, ktorú vyvolávajú v prvom roku života, viedla zrazu k zvýšenej slizničnej imunite začiatkom druhého roku života, aby potom v priebehu mesiacov znovu prudko

klesla. K rozporuplným záverom týchto štúdií sa skôr logicky ponúka jednoduché vysvetlenie – slizničná imunita u detí po jednom roku rastie jednoducho preto, lebo je to prirodzenou súčasťou vývoja ich imunitného systému, a nie vďaka vakcínam podaným v prvom roku života.

Graf: Ilustratívne porovnanie parametrov účinnosti 7-valentnej pneumokokovej vakcíny počas 2-ročného obdobia



Poznámka: použitá bola 7-valentná vakcína, pretože k viacvalentným nie sú k dispozícii všetky údaje.

Nad fenoménmi korelácie hodnôt a ochrany diskutuje aj Plotkin. Konštatuje, že OPA je výrazne závislá o.i. od veku.[614] Keď porovnáme hodnoty v našom grafe, zisťujeme, že **medzi parametrami účinnosti neexistuje korelácia**: OPA sa nespráva podľa hladiny protilátok, z protilátok nijako nevyplýva účinnosť v prevencii zápalu stredného ucha, a z prevencie zápalu sa nedá odvodiť redukcia nosičstva. Potvrdzuje to, že imunita voči pneumokokom podlieha nepreskúmaným vplyvom. Dôsledkom je, že žiadny parameter vakcíny sa nedá predvídať, a uvažovať sa o ňom dá len v prípade, že bude jednoznačne vedecky preukázaný v dvojito zaslepenej kontrolovanej skúške.

Štúdia, ktorá tvrdí, že vakcína znížila výskyt invazívnych ochorení nielen u detí, ale "možno" aj u dospelých prostredníctvom kolektívnej imunity,[483] bola len epidemiologická – mala vedecky nepreukazný návrh, v podstate len ukazuje 5-ročný vývoj chorobnosti, čo je navyše príliš krátky interval pre akékoľvek závery; vzhľadom k nejasnostiam ohľadom bežnej epidemiológie pneumokokov, ktovie, či by vôbec predstavoval aspoň jeden úplný epidemiologický cyklus. Štúdia pochádza od CDC, inštitúcie, ktorá vakcínu presadila do povinného očkovania, takže má veľký záujem preukázať akýkoľvek benefit; ide o vážny konflikt záujmov.

6.2. Hemofilus B

Haemophilus influenzae (HiB) je pomerne rozšírená baktéria, ktorá osídľuje horné dýchacie cesty.[490] Časté je bezpríznakové nosičstvo. Pri oslabení organizmu môže hemofilus spôsobiť chrípke podobné ochorenie, ktoré zriedkavo môže mať závažný priebeh s následkami. V takom prípade má ochorenie veľmi rýchly spád a prostriedkami konvenčnej medicíny je ťažko zvládnuteľné. Výskyt invazívnych ochorení spôsobených hemofilom B bol v Európe v rokoch 1996-2006 na úrovni 2,8 na milión obyvateľov, viac než polovica pripadla na deti do 5 rokov veku.[449][502][503] Oficiálne bolo teda očkovanie zavedené kvôli ochrane malých detí pred ťažkými invazívnymi infekciami spôsobenými hemofilom typu B,[455] a to plošne od roku 1995. Proti ostatným typom hemofila, ktorých označenia obsadzujú polovicu písmen abecedy, vakcína nechráni.

Pokiaľ ide o trvanie účinku, je pomerne krátke. Anti-PRP protilátky >1ug/ml boli namerané u 66-87% detí 2,5 roka po poslednom očkovaní, podľa toho, aké vakcíny dostávali súbežne, a či dostali booster dávku v 2. roku života. S odstupom 5 rokov po poslednom očkovaní to bolo len 55-83%.[447] V inej štúdii to bolo 60% s odstupom rok aj štvrť od posledného očkovania základnej 3-dávkovej série.[448]

Vakcína vyvoláva aj tvorbu protilátok IgA v slinách, čo je dôležitým predpokladom pre slizničnú imunitu, avšak po 3. dávke vakcíny 72% detí tvorí prevažne (68% dokonca výlučne) podtriedu IgA1, a len 26% tvorí vhodnejšiu IgA2, rezistentnú voči proteázam produkovaným baktériami.[489] Merania sa vykonali mesiac po dávke vakcíny, dlhodobé výsledky nie sú známe no údaje o rýchlom poklese sérových IgG nedávajú príliš dôvody pre optimizmus.

Ďalším dôležitým parametrom je koncentrácia protilátok – od hladiny IgG1 80ug/ml *in vitro* je

adherencia hemofila k epitelovým bunkám znížená o 50%. U očkovaných detí hladina dosahovala nanajvýš 20ug/ml a nemala na adherenciu žiadny efekt. Na množenie baktérií má však *in vitro* vplyv už hladina od 1ug/ml. Štúdia zároveň vniesla ďalšie otázky, keďže vyjadruje pochybnosti o úlohe protilátok IgA v prevencii kolonizácie, a ďalšie nezodpovedané otázky. Zároveň priznáva, že nie je známe, či lokálna koncentrácia komplementov je u ľudí dostatočná pre lýzu alebo fagocytózu, a či má teda vplyv na nosičstvo baktérie.[490]

Štúdie, ktoré zistili vplyv vakcíny na zníženie nosičstva HiB, boli prevažne len prospektívne – mali vedecky nespoľahlivý dizajn.[500-505] Konštatujú, že ak aj vakcína zníži pravdepodobnosť nosičstva, nemôže odstrániť kolonizáciu ktorá už u daného jedinca existuje.[505][499]

6.3. Meningokoky

Neisseria meningitidis (meningokok) je taktiež pomerne rozšírená baktéria, nachádza sa rádovo u desiatok percent populácie;[460] 11-65% detí malo protilátky už pred prvým očkovaním proti typu C, čo mimochodom opäť oslabuje akúkoľvek hypotetickú úlohu očkovania. Napriek tejto veľkej rozšírenosti, výskyt invazívnych ochorení je len 2-4 na milión obyvateľov ročne. Rizikovými faktormi je preľudnené bývanie, alkohol, znižovanie teploty liekmi, fajčenie (aj pasívne);[456][457] napríklad s fajčením matky súvisí až 37% prípadov,[458][459] a najmä oslabená imunita napríklad kvôli inému prebiehajúcemu ochoreniu.[460] Vakcína (zatiaľ) nie je povinná.

Ak použijeme konzervatívnejšie kritérium hladiny protilátok (rSBA-MenC >1:128), s odstupom 2,5 roka ho splnilo 58-77% detí ak dostali booster dávku v 2. roku života; ak absolvovali len základnú sériu, tak len 29%. S odstupom 5 rokov od poslednej dávky 61-68% resp. 39% bez boostra. Je zvláštne, že tieto hodnoty sú vyššie než boli s odstupom 2,5 roka, čo autori nevedia vysvetliť a odhadujú to na dôsledok rozdielov v použitých laboratórnych metódach.[447] Nedá sa tiež vylúčiť, že nárast hladiny protilátok bol spôsobený prekonaním infekcie (napriek očkovaniu).

Štúdie prinášajú rozporuplné výsledky – kým v jednej malo 75% detí požadovanú sérovú baktericídnu aktivitu ešte viac než 3 roky po očkovaní,[469] v inej už necelé 2 roky po očkovaní bola úroveň predpokladanej ochrany veľmi nízka – len 27% tínedžerov malo požadovanú hodnotu, ostatní vyšli ako zraniteľní.[464] Obe štúdie sa zhodli, že zaočkovanie ešte neznamená ochranu pred infekciou.[465][469]

6.4. Zhrnutie o konjugovaných vakcínach

Opísali sme si parametre jednotlivých vakcín proti vybraným kmeňom pneumokokov, hemofilov a meningokokov. Tieto patogény majú spoločnú vlastnosť – sú zapuzdrené v polysacharidovom obale, ktorý sťažuje imunitným bunkám ich rozoznanie a likvidáciu. Imunitný systém dieťaťa do 5 rokov veku navyše nemá tendenciu všímať si polysacharidy – zapája len B_1 a MZB bunky, ktoré produkujú nízkoafinné, krátkodobé protilátky. Toto samozrejme komplikuje aj výrobu vakcíny, ktorá je, vzhľadom k technologickým obmedzeniam súčasných neživých vakcín, zameraná na tvorbu dlhodobých, vysokoafinných protilátok prostredníctvom B_2 buniek. Polysacharidovú vakcínu si detský imunitný systém nevšíma a aby sa oklamal, musí byť polysacharid viazaný (konjugovaný) na takú bielkovinu, ktorú imunitný systém ochotne rozoznáva (zvyčajne difterický alebo tetanický toxín), a k tvorbe protilátok ho donúti hliníkový adjuvans.[445]

Pre ľudskú činnosť je príznačné – a medicína nie je výnimkou – že nedostatok poznatkov nás neodrádza od snahy zasahovať do systémov, ktorým nerozumieme. Je totiž pravdepodobné, že táto vlastnosť dojčenského imunitného systému – neochota tvoriť protilátky voči polysacharidom – nie je nejakou "chybou", ktorú treba "naprávať", ale že má svoj zmysel. V tomto veku sa totiž búrlivo vyvíja nervový systém – prebieha myelinácia do ktorej sú zapojené aj polysacharidové molekuly. Túto mimoriadnu aktivitu by nezrelý imunitný systém mohol rozpoznať ako nežiaducu a ak by zaútočil na polysacharidy, malo by to za následok ťažké autoimúnne ochorenia.[445]

Možno práve neprirodzený zásah, ktorý predstavuje konjugovaná vakcína, je príčinou jej veľmi krátkodobého účinku: výsledky viacerých štúdií ukazujú, že už 1 rok od posledného preočkovania výrazne klesá podiel populácie s "dostatočnou" hladinou protilátok, a že tomu zodpovedá aj pokles imunity.[449] Nie je to podstatným problémom z hľadiska klinických cieľov týchto vakcín – znížiť výskyt invazívnych ochorení u malých detí, nakoľko väčšie deti a dospelí sa už dokážu účinnejšie brániť. Je však veľkou prekážkou pre kolektívnu imunitu – drvivá väčšina populácie jednoducho nikdy nebude v akejkoľvek ochrannej dobe vakcíny, pretože je nereálne, preočkovávať každého človeka každý rok (alebo častejšie) po celý život.

Závažné nejasnosti

Klinické skúšky priniesli niekoľko problematických zistení. Pri súbežnom podaní vakcín proti meningokokom a pneumokokom sa výskyt vážnych nežiaducich účinkov strojnásobil oproti samostatnému

podávaniu (z 2,2 na 6%).[446] Pneumokoková vakcína konjugovaná na difterický toxín sa ovplyvňuje aj s vakcínou proti záškrtu a vakcínou proti hemofilovi B.[452]s19 Vakcína proti hemofilom B interferuje s pertussis vakcínou.[485] Pozoruje sa tiež rozdielna účinnosť i rozdielne trvanie účinku podľa toho, či bola vakcína podaná samostatne alebo v kombinácii s inou konjugovanou vakcínou – napríklad kombinovanie vakcín proti hemofilom B a meningokokom C spôsobuje výrazné oslabenie i kratšie trvanie imunitnej odpovede; ani táto imunologická interferencia dosiaľ nebola objasnená.[446][447] Celkovo **nie je možé paušálne rozlišovať očkovaných ako "chránených"**, keďže by sa muselo zohľadňovať nielen to, **či** bol dotyčný človek očkovaný, ale aj **v akom veku, koľkými dávkami, a akými ďalšími vakcínami súbežne.**

Ak k tomu prirátame **veľké rozdiely v imunitnej odpovedi podľa jednotlivého sérotypu** pneumokoka, je dostatočne jasné, že imunitné mechanizmy, zapojené do boja proti týmto patogénom, sú v podstate neprebádané, a reálny efekt týchto vakcín je viac-menej neznámy. Je tiež jasné, že žiadna z týchto vakcín sa nedá paušálne "zaraďovať" pod hypotézu kolektívnej imunity.

Požiadavky kolektívnej imunity

Konjugované vakcíny nie sú zamerané na eradikáciu ochorenia (čo by z mnohých vyššieuvedených dôvodov ani nebolo reálne), ale na preklenutie zraniteľného obdobia života. Polemika o tom, či sú v tomto klinickom cieli úspešné, je nad rámec zamerania tohto článku a preto ju prenecháme iným kritickým hodnoteniam.[470][471]

Z pohľadu kolektívnej imunity je ďalej dôležitá otázka, či vakcína z princípu je alebo nie je schopná predchádzať infekcii alebo zoslabovať jej priebeh a tým znižovať šírenie ochorenia, a či dokáže významne znížiť nosičstvo baktérie.

Vakcína obsahuje povrchové polysacharidy, kvôli vyvolaniu imunitej odozvy konjugované zvyčajne na tetanový toxoid, a ako adjuvans slúžia zlúčeniny hliníka. Z toho vyplýva, že po očkovaní vznikajú prevažne protilátky IgE a IgG, z nich IgE sú zbytočné a v podstate nežiaduce a iba IgG dokážu opsonizovať (označiť) baktérie pre účely efektívnejšej fagocytózy (pohltenia imunitnými bunkami). Vďaka IgG by vakcína teoreticky mohla pomáhať v likvidácii baktérií, a preto by sa dalo v ideálnom prípade uvažovať aj o jej ochrannom účinku voči prepuknutiu nákazy a nákazlivosti.

Je tu však niekoľko problémov. Prvým je, že IgG sú sérové protilátky – zasahujú predovšetkým v krvnej plazme. Ich prestup na sliznicu prebieha iba pasívnou difúziou, preto schopnosť ovplyvniť dianie na sliznici je obmedzená a týka sa predovšetkým dolných dýchacích ciest[451] (možno odtiaľto plynie údajná čiastočná preventívna schopnosť pneumokokovej vakcíny voči pneumónii). Aj keby bola vakcína veľmi účinná proti invazívnym ochoreniam (najmä takým, kedy baktéria prenikla do krvného obehu), **protilátky IgG len ťažko môžu zabrániť množeniu baktérií na sliznici horných dýchacích ciest a vypuknutiu bežného nákazlivého ochorenia**.

Na efektívnu ochranu slizníc slúžia protilátky typu IgA a IgM. Hoci neživé vakcíny zvyčajne nedokážu vyvolať tvorbu týchto typov protilátok, konjugované vakcíny, napr. proti hemofilom B a pneumokokom, to údajne dokážu. Avšak podstatná je koncentrácia týchto protilátok na slizniciach, čo je ďalšia komplikovaná a nie vždy optimistická téma.

Samotný vplyv protilátok na likvidáciu baktérií je stále nedostatočne preskúmaný, otázky pochádzajú už od čias pôvodného výskumu 23-valentnej polysacharidovej pneumokokovej vakcíny. Napríklad **medzi koncentráciou protilátok a ich opsonizačnou aktivitou nebola preukázaná korelácia**! Voči niektorým sérotypom vakcína nevyvolala u časti subjektov žiadnu merateľnú hladinu protilátok, napriek tomu opsonizačná aktivita bola vysoká. U iných sérotypov zase ani vysoká hladina protilátok neznamenala zvýšenú opsonizáciu. Boli tiež pozorované značné rozdiely medzi mladšími a staršími subjektami – hoci hladiny protilátok boli obdobné, opsonizačná aktivita bola u starších podstatne nižšia.[461][462][463] To ešte viac spochybňuje konjugované vakcíny z pohľadu kolektívnej imunity – **očkovanie staršej populácie nemá požadovanú účinnosť**.

Ďalším podstatným obmedzením je, že na to, aby protilátky z očkovania vôbec mohli pozitívne ovplyvniť likvidáciu baktérií, museli by byť v čase vypuknutia ochorenia dostupné v dostatočnej koncentrácii, čiže musela by byť prítomná vysoká hladina protilátok ešte od predošlého očkovania. Lenže ako už vieme, **hladina po očkovaní pomerne rýchlo klesá** a u niektorých sérotypov sa ani výrazne nedvíha. Propagátori by zrejme argumentovali "imunitnou pamäťou" ktorú vakcína vyvoláva aj napriek nízkej hladine protilátok. Lenže nábeh tvorby protilátok pri ochorení nie je okamžitý, ale trvá cca týždeň od infekcie.[460] Ani odpoveď na booster (preočkovanie) meningokokovou vakcínou nie je rýchlejšia a trvá najmenej 5 dní. Znamená to, že **"imunitná pamäť" z predošlého očkovania nemôže zabrániť infekcii**.[469]

Bolo by tiež potrebné zodpovedať otázku, či vôbec opsonizácia vakcínou indukovanými protilátkami má želaný vplyv na likvidáciu baktérií, pretože ako nás naučili zlyhania vakcíny proti čiernemu kašľu a

následný výskum, odpoveď vôbec nemusí byť pozitívna.

Reálny vplyv protilátok napokon závisí od výkonnosti bunkovej imunity (Th1) v čase ochorenia, pretože ak je nedostatočná, tak baktérie budú síce označené, ale nebude dosť životaschopných fagocytov, ktoré by ich zlikvidovali. Hrozí tu paradox, že človek, ktorý má silnú bunkovú imunitu, očkovanie nepotrebuje (lebo si s ochorením poradí), a keď ochorie človek s oslabenou bunkovou imunitou, tak mu ani očkovanie nemusí pomôcť, ba kvôli potlačeniu bunkovej imunity vakcínovými adjuvansmi môže skôr ublížiť.

Z pohľadu hypotézy kolektívnej imunity, konjugované vakcíny majú oproti ostatným vakcínam osobité postavenie. Vakcíny, od ktorých sa bežne očakáva vytvorenie kolektívnej imunity, napríklad proti detskej obrne alebo osýpkam, sú namierené proti chorobám, ktoré sa síce šíria v populácii, ale u jednotlivého človeka je šírenie ochorenia pomerne krátkodobé – trvá rádovo niekoľko týždňov a sústreďuje sa na čas okolo prepuknutia klinického ochorenia na danú chorobu, čo sa zvyčajne stane len raz za život. Na druhú stranu, hemofily, pneumokoky a meningokoky sú bežnou súčasťou mikroflóry horných dýchacích ciest a rádovo desiatky percent populácie sú po mnoho rokov bezpríznakovými nosičmi. Znamená to, že tieto baktérie sa v populácii šíria omnoho intenzívnejšie. Preto ak by sme od vakcíny mali očakávať kolektívnu imunitu, muselo by ísť o vakcínu po všetkých stránkach omnoho výkonnejšiu než sú ostatné. Vidíme však, že to neplatí.

Záver: Konjugované vakcíny nie sú indikované ako prevencia infekcií, ale len ich závažnej no zriedkavej, úzkej podskupiny – invazívnych ochorení. Autorovi nie je známe žiadne registračné rozhodnutie, ktoré by rozširovalo indikácie aj na prevenciu infekcií, či dokonca prevenciu nosičstva patogénov (čo sú nutné predpoklady kolektívnej imunity), rovnako nevie v tomto smere o žiadnych spoľahlivých vedeckých dôkazoch.

Konjugované vakcíny sú používané ešte len krátko, preto podiel zaočkovanej populácie je nízky a ani teoreticky nepredstavuje bežne uvádzané parametre potrebné ku vytvoreniu kolektívnej imunity.

Navyše, účinok vakcín je krátkodobý a výrazne slabne už 1-3 roky po ostatnej dávke, preto nemôžu udržať efektívnu zaočkovanosť populácie ani v prípade, ak by hypoteticky boli zaočkovaní všetci a ak by vakcína bola 100% účinná.

Vakcíny pritom majú značne variabilnú a neistú účinnosť a podliehajú mnohým neobjasneným paradoxom, interferenciám a efektom, a to tak v závislosti od konkrétneho sérotypu patogénov, ako aj od súbežného použitia iných vakcín, očkovacej schémy, vekovej skupiny a ďalších okolností.

Napokon, vakcíny sú zamerané len voči úzko vymedzenej (sérotypovej) podskupine patogénov a aj v hypotetickom prípade, že by boli voči nim efektívne, tak by prinajlepšom vytvorili životný priestor pre rozmach ostatných sérotypov (*serotype replacement*) a vzápätí sa tak samé stali neaktuálnymi a neefektívnymi. Tento jav sa už pozoruje u pneumokokovej vakcíny a pravdepodobne práve kvôli nemu po zavedení plošného očkovania stúpa výskyt invazívnych pneumokokových ochorení, čo je v priamom protiklade ku zmyslu konceptu kolektívnej imunity.

Z týchto i ďalších dôvodov, uvedené konjugované vakcíny nemajú využitie v koncepte kolektívnej imunity.

7. Etické problémy

Diskusie o dobrovoľnosti očkovania, jedinom spôsobe ako dostať očkovanie do súladu so základnými ľudskými právami, zakotvenými aj v medzinárodných dohovoroch o ľudských právach, sa zvyčajne nezaobídu bez posledného argumentu za zachovanie povinnosti - tým argumentom je kolektívna imunita.

Propagátori očkovania tvrdia, že očkovaním väčšiny obyvateľstva sa preruší cirkulácia choroboplodných zárodkov, takže sa zastaví šírenie ochorenia. V mene vysokej zaočkovanosti ako "vyššieho dobra" je preto vraj prípustné aj obmedzovanie základných ľudských práv a prikazovanie očkovania zdravým ľuďom.

Samozrejme, človek vedomý svojej slobody rozhodovania o zdravotnej starostlivosti takýto argument neakceptuje. Každý je predsa zodpovedný za svoje zdravie a tí, ktorí sa domnievajú, že ich očkovanie ochráni pred chorobami, sa môžu zaočkovať.

Preto sa následne zvykne argumentovať nedokonalou účinnosťou očkovania, čiže nedokonalou ochranou očkovaných alebo neistotou akejkoľvek ochrany u očkovaných. V zmysle tejto logiky by sa mal každý zaočkovať, aby tak chránil ostatných, aj tých, ktorí napriek očkovaniu nie sú chránení.

Takáto argumentácia môže mať čiastočný úspech vo vystrašení neznalých mamičiek voči neočkovaným deťom, ale z hľadiska logiky je absurdný - za účinnosť alebo neúčinnosť vakcíny je zodpovedný predovšetkým jej výrobca, hoci musíme tiež prijať fakt, že určitá časť ľudí jednoducho nezareaguje na vakcínu tvorbou protilátok. V hrubých rysoch však platí, že ak očkovanie funguje, tak očkovaní sú chránení a nemusia sa báť. Ale ak očkovanie spoľahlivo nefunguje, tak nie je prípustné ho ani od kohokoľvek vyžadovať (konkrét-

nym parametrom sme sa venovali v predošlej časti článku).

V záujme účinnejšieho citového nátlaku býva preto argument často doplnený o pacientov, ktorí sa kvôli imunitným problémom nemôžu očkovať a sú vystavení riziku nákazy. Všetci ostatní by sa vraj mali nechať zaočkovať a takto ich spoločne chrániť kolektívnou imunitou pred rizikom nákazy.

Treba úprimne povedať, že pre pacienta s vážne oslabenou imunitou predstavujú hrozbu úplne všetky nákazy, vrátane v spoločnosti celkom bežných, s ktorými sa môže stretnúť omnoho pravdepodobnejšie, než zriedkavé ochorenia proti ktorým sa očkuje. V obehu sú milióny rôznych baktérií vírusov a plošne sa očkuje len proti niekoľkým z nich, a to ešte nehovoríme o hubách a parazitoch. Východiskom je tu len dôkladná izolácia, ktorá je tak či tak nevyhnutnosťou. Toto jednoducho nie je platný argument pre očkovanie tisícov ďalších ľudí proti niekoľkým zriedkavým chorobám.

Požiadavka ako taká ide navyše opäť proti základným ľudským právam: očkovanie je zdravotný zákrok s neoddeliteľným rizikom nežiaducich účinkov, ktoré môžu byť aj veľmi vážne, vrátane smrti. Od nikoho sa nedá očakávať, a už vôbec nie požadovať, aby podstúpil obeť na svojom zdraví v záujme čisto hypotetickej ochrany niekoho iného. Je zdravie imunitne oslabených vzácnejšie než zdravie človeka, ktorý je nútený podstupovať závažné riziká očkovania? Toto je absurdné a neprípustné "porovnávanie a váženie ľudskej hodnoty". Takáto obeť je prípustná len ako dobrovoľná.

Keďže kolektívna imunita vyžaduje plošné očkovanie miliónov ľudí, a to hovoríme len v rozsahu SR, podľa údajov z klinických skúšok je úplne jasné, že nastanú státisíce miernych, tisíce vážnych a stovky veľmi vážnych nežiaducich účinkov; pri tak rozsiahlom očkovaní sa tomu jednoducho nedá vyhnúť. Títo poškodení ľudia sa teda dajú považovať za vedomé obete, prinesené na oltár hypotéze kolektívnej imunity: Vieme, že obete určite budú, len nevieme, kto konkrétne ich prinesie. Ako sa vôbec dá zadefinovať predpokladaný prínos, ktorý oprávňuje takéto obete?

Tento argument sa nedá poprieť, a tak bývajú snahy aspoň ho oslabiť – význam a výskyt nežiaducich účinkov býva zľahčovaný alebo až popieraný. Používajú sa tu štatistiky hlásení, o ktorých zainteresovaní dobre vedia, že sú nespoľahlivé a že predstavujú, podľa rôznych zverejnených odborných odhadov, len niečo medzi 1-10% skutočného výskytu, alebo ešte menej.[19-20] Zároveň je tu veľký odpor voči uznaniu akéhokoľvek závažnejšieho následku očkovania – pohotovo sa označuje ako "náhodný a nesúvisiaci", takže vo sfére závažných následkov panuje zrejme ešte väčšie podhlasovanie než pri ľahších.

Príbalový leták vakcíny obsahuje o. i. nežiaduce účinky, ktoré boli zistené počas klinických štúdií. Bývajú odstupňované podľa výskytu a tento výskyt sa dá priamo preniesť aj do plošného používania vakcíny, ba dokonca môže byť v skutočnosti ešte vyšší, pretože klinické skúšky sú zamerané najmä na tie nežiaduce účinky, ktoré nastali krátko po zaočkovaní, kým "v teréne" sa prejavia aj tie, ktorých nástup trvá dlhšie, a klinických skúšok sa zúčastňujú len zdraví ľudia, kým "v teréne" sa vakcíny podávajú aj nie celkom zdravým ľuďom – ľuďom s chronickými chorobami, užívajúcimi liekmi atď, kde sa dá predpokladať vyššia náchylnosť na nežiaduce účinky.

Celkovo treba rozhodne povedať, že aj keby riziko bolo také malé, ako tvrdia propagátori očkovania (čo nie je), aj tak sa nedá vopred vylúčiť, a človek sa musí slobodne rozhodnúť, či ho podstúpi. Keď nastane v dôsledku očkovania závažný problém, pacienta s podlomeným zdravím rozhodne neuteší, že bol "jedným z tisíc", alebo ako je obľúbená formulka u propagátorov očkovania, "jeden z milióna". Zdravie je preč, nikto nechce otvorene priznať súvislosť s očkovaním, v Slovenskej republike neexistuje žiadne odškodnenie a takmer žiadna podpora, takže človek sa dostáva do kolotoča nielen zdravotných, ale aj sociálnych problémov. Iniciatíva pre uvedomenie si rizík očkovania pozná konkrétne príklady rodín zničených očkovaním. Hlásateľov kolektívnej imunity to zvyčajne už nezaujíma, pretože podľa nich vždy ide len o "nesúvisiacu náhodnú udalosť." Táto pohodlná konštrukcia je možno sebaobranným mechanizmom svedomia.

Ústava SR obsahuje požiadavku: obmedzovanie práv sa môže diať len v miere nevyhnutne potrebnej pre ochranu iných práv. Vidíme tu však zjavný nepomer – kým je tu snaha obmedzovať právo skupiny ľudí na odmietnutie očkovania, na druhej strane títo ľudia nijako neobmedzujú ostatných v ich voľbe očkovať sa. To isté právo rozhodnutia sa teda jednej skupine ľudí upiera a druhej priznáva.

7.1. História etických súvislostí

V tejto diskusii je nutné si uvedomiť, že myšlienka "vyššieho dobra" už zanechala na medicíne krvavé škvrny. V nacistických koncentračných táboroch lekári vykonávali na väzňoch kruté experimenty, a robili to z presvedčenia, v mene "vyššieho dobra".[681] Medzinárodný súdny tribunál v Norimbergu, pod dojmom týchto zverstiev, uzavrel diskusiu o "vyššom dobre" takto: každý človek má právo rozhodovať o svojom tele. Toto právo stojí najvyššie a je nadradené

akémukoľvek "vyššiemu dobru". Tento princíp bol zakotvený v Norimberskom kódexe.[682]

Následne boli tieto základné princípy zapracované do medzinárodného Dohovoru o ľudských právach a biomedicíne, ktorý v tomto duchu vyžaduje, aby bol pacient náležite poučený o povahe, možných prínosoch a rizikách lekárskeho zákroku, a aby sám dobrovoľne rozhodol, či zákrok podstúpi. Dohovor zároveň priznáva právo meniť svoje rozhodnutie, a dáva zodpovednosť a právomoci zákonným zástupcom (zvyčajne rodičom) pri rozhodovaní o zdravotných zákrokoch týkajúcich sa ich detí. Dohovor je na Slovensku právne záväzný,[683] nadradený ostatným zákonom, a je základom legislatívy o informovanom súhlase, ktorú podrobnejšie zakotvil Zákon č. 576/2004 o zdravotnej starostlivosti. Podľa tohto zákona očkovanie nemá žiadnu výnimku a plne spadá pod pôsobnosť informovaného súhlasu.

Dohovor uznáva výnimky, ktoré môžu viesť k obmedzeniu práv v nevyhnutnej miere: keď je to nutné k zachovaniu verejného poriadku alebo verejného zdravia. Myslí sa tým napríklad nepríčetné bezprostredne ohrozujúce správanie, alebo preukázateľné šírenie ťažkého nákazlivého ochorenia, čo je upresnené aj vo výklade Dohovoru.[349]

Propagátori očkovania samozrejme radi vyhlasujú neočkovanie za ohrozenie verejného zdravia, čím obhajujú povinné očkovanie, ktoré je jasným porušením Dohovoru. Argument je vo svojej podstate úsmevný: ako je možné tvrdiť, že napr. v Rakúsku alebo Nemecku, kde je podstatne vyšší pohyb cudzincov, povinné očkovanie nie je nutné k udržaniu verejného zdravia, a prekročením hranice SR už neočkovaní ohrozujú verejné zdravie? Ako je možné, že verejné zdravie nie je ohrozené v Británii, kde je veľký pohyb cudzincov a pritom očkovanie nepovinné už 100 rokov?

8. Záver

Pri väčšine uvedených vakcín v ich súčasnej podobe neexistujú dôkazy o tom, že by chránili zaočkovaného jedinca pred infekciou a jeho okolie pred jej šírením. Väčšina z nich dokonca takéto vlastnosti principiálne ani nemôže mať. Tieto vakcíny by mali byť s okamžitou platnosťou vyňaté spod programu povinného očkovania. Je tiež žiaduce, aby pri akejkoľvek diskusii o kolektívnej imunite boli tieto fakty jasne pomenované, aby nedochádzalo k zavádzaniu odbornej i laickej verejnosti.

9. Zdroje

[1] Cruickshank R. The Pros and Cons of Immunization—II. *Br Med J*. 1952 Feb 2;1(4752):II 268-71. PMCID: PMC2022615

[2] Korobeinikov A, Maini PK, Walker WJ. Estimation of effective vaccination rate: pertussis in New Zealand as a case study. *J Theor Biol*. 2003 Sep 21;224(2):269-75. PMID:12927532. DOI:10.1016/S0022-5193(03)00163-2

[3] Cherry JD, Heininger U, Stehr K, Christenson P. The effect of investigator compliance (observer bias) on calculated efficacy in a pertussis vaccine trial. *Pediatrics*. 1998 Oct;102(4 Pt 1):909-12. PMID: 9755264.

[4] Swaminathan S. Protective efficacy of BCG. *Indian J Pediatr*. 2004 Dec;71(12):1083-4. PMID: 15630316

[5] Kirimanjeswara GS, Agosto LM, Kennett MJ, Bjornstad ON, Harvill ET. Pertussis toxin inhibits neutrophil recruitment to delay antibody-mediated clearance of Bordetella pertussis. *J Clin Invest*. 2005 Dec;115(12):3594-601. Epub 2005 Nov 17. PMID: 16294220. PMCID: PMC1283938. DOI:10.1172/JCI24609

[6] Žiadosť o informáciu; Úrad verejného zdravotníctva, A/2010/02698, CEPI: 30011.

[7] Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention: first report. *Bulletin of the WHO* 1979;57(5):819-27. PMID:396057. PMCID: PMC2395884

[8] Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed Mycobacterium leprae vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Karonga Prevention Trial Group. *Lancet*. 1996 Jul 6;348(9019):17-24. PMID: 8691924. DOI:10.1016/S0140-6736(96)02166-6

[9] Fifteen year follow up of trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. Tuberculosis Research Centre (ICMR), Chennai. *Indian J Med Res*. 1999 Aug;110:56-69. PMID:10573656

[10] Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara MY, de Brito SC, Hijjar MA, Dourado I, Cruz AA, Sant'Anna C, Bierrenbach AL, Barreto ML. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1290-5. Epub 2005 Aug 31. PMID: 16214599. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67145-0.

[11] Frieden TR, Lerner BH, Rutherford BR. Lessons from the 1800s: tuberculosis control in the new millennium. *Lancet*. 2000 Mar 25;355(9209):1088-92. PMID: 10744106. DOI:10.1016/S0140-6736(00)02048-1

[12] Krejsek J, Kopecký O, Jankovičová K. Aktivní imunizace BCG vakcinou a imunita proti mycobakterium tuberculosis. *Alergie* 2001(2).

[13] Fine PE, Sterne JA, Pönnighaus JM, Rees RJ. Delayed-type hypersensitivity, mycobacterial vaccines and protective immunity. *Lancet*. 1994 Nov 5;344(8932):1245-9. PMID: 7967984. DOI:10.1016/S0140-6736(94)90748-X

[14] Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998 Mar;2(3):200-7. PMID: 9526191

[15] Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. *Int J Epidemiol*. 1993 Dec;22(6):1154-8. PMID: 8144299. DOI: 10.1093/ije/22.6.1154

[16] Stanley SJ, Howland C, Stone MM, Sutherland I. BCG vaccination of children against leprosy in Uganda: final results. *J Hyg (Lond)*. 1981 Oct;87(2):233-48. PMID: 7288177. PMCID: PMC2134048.

[17] Hashimoto T. [BCG vaccines for the prevention of tuberculosis in the world]. *Kekkaku*. 1997 Nov;72(11):629-37. PMID: 9423301.

[18] Kolek V. „Zdravý český rozum“ a BCG revakcinace. *Medical Tribune* 29/2007.

[19] Lančová J, Palová K, Maťašová A. Postvakcinačné reakcie hlásené v roku 2002 v Slovenskej republike. ŠÚKL - *Liekové riziko* 2004 február;23.

[20] Kriška M. 60 rokov WHO a 40 rokov systému monitorovania nežiaducich účinkov liekov pri WHO. ŠÚKL - *Liekové riziko* 2009 máj;34.

[21] Wiliams R. Tuberculosis. *Better Medicine*, Health Grades, Inc. 2011 feb 11. http://www.bettermedicine.com/article/tuberculosis

[22] Pertináčová J. (RÚVZ BA). Diftéria, tetanus, pertussis - je potrebné očkovanie? XXXI. Výročná konferencia 21.-23.10. 2010 Bojnice.

[23] Relman DA, Domenighini M, Tuomanen E, Rappuoli R, Falkow S. Filamentous hemagglutinin of Bordetella pertussis: nucleotide sequence and crucial role in adherence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Apr;86(8):2637-41. PMID: 2539596. PMCID: PMC286972

[24] Everest P, Li J, Douce G, Charles I, De Azavedo J, Chatfield S, Dougan G, Roberts M. Role of the Bordetella pertussis P.69/pertactin protein and the P.69/pertactin RGD motif in the adherence to and invasion of mammalian cells. *Microbiology*. 1996 Nov;142 (Pt 11):3261-8. PMID: 8969522.

[25] Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1997 Mar 28;46(RR-7):1-25. PMID: 9091780.

[26] Shapiro-Shapin CG. Pearl Kendrick, Grace Eldering, and the pertussis vaccine. *Emerg Infect Dis*. 2010 Aug;16(8):1273-8. PMID: 20678322.

[27] Jefferson T. Why the MRC randomized trials of whooping cough (pertussis) vaccines remain important more than half a century after they were done. *J R Soc Med*. 2007 Jul;100(7):343-5. PMID: 17606757. PMCID: PMC1905874.

[28] Tuhársky P, Iniciatíva pre uvedomenie si rizík očkovania. Štatistiky: infekčné ochorenia a očkovanie. 2012. http://www.rizikaockovania.sk/dok/Statistiky_infekcne_ochorenia_a_ockovanie.pdf

[29] Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA*. 1999 Jan 6;281(1):61-6. PMID: 9892452.

[30] Gerhard Buchwald. Očkování — obchod se strachem. ALTERNATIVA s.r.o., 2003. ISBN 8085993767.

[31] McKeown T, Record RG. Reasons for the Decline of Mortality in England and Wales during the Nineteenth Century. *Population Studies* 1962 Nov;16(2):94-122.

[32] McKeown T, Record RG, Turner RD. An interpretation of the decline of mortality in England and Wales during the twentieth century. *Popul Stud (Camb)*. 1975 Nov;29(3):391-422. PMID:11630508.

[33] McKinlay JB, McKinlay SM. The Questionable Contribution of Medical Measures to the Decline of Mortality in the United States in the Twentieth Century. *Milbank Mem Fund Q Health Soc*. 1977 Summer;55(3):405-28. PMID:413067.

[34] ChildHealthSafety: Vaccines Did Not Save Us – 2 Centuries of Official Statistics. http://childhealthsafety.wordpress.com/graphs/

[35] Vickers D, Ross AG, Mainar-Jaime RC, Neudorf C, Shah S. Whole-cell and acellular pertussis vaccination programs and rates of pertussis among infants and young children. *CMAJ*. 2006 Nov 7;175(10):1213-7. PMID: 17098950. PMCID: PMC1626510.

[36] Madsen T. Vaccination against whooping cough. *J Am Med Assoc*. 1933;101(3):187-8.

[37] Werne J, Garrow I. Fatal anaphylactic shock; occurrence in identical twins following second injection of diphtheria toxoid and pertussis antigen. *J Am Med Assoc*. 1946 Jun 29;131:730-5. PMID: 20987418.

[38] Byers RK, Moll FC. Encephalopathies following prophylactic pertussis vaccine. *Pediatrics*. 1948 Apr;1(4):437-57. PMID: 18857905.

[39] Kong E. [Vaccination against whooping cough and its contraindications]. *Helv Paediatr Acta*. 1953 Mar;8(1):90-8. PMID: 13060860.

[40] Berg JM. Neurological complications of pertussis immunization. *Br Med J*. 1958 Jul 5;2(5087):24-7. PMID: 13546634. PMCID: PMC2025848.

[41] Ström J. Is Universal Vaccination Against Pertussis Always Justified? *Br Med J*. 1960 Oct 22;2(5207):1184-1186. PMID: 20788967. PMCID: PMC2096931.

[42] Ström J. Social development and declining incidence of some common epidemic diseases in children. A study of the incidence in different age groups in Stockholm. *Acta Paediatr Scand.* 1967 Mar;56(2):159-63. PMID: 6049798.

[43] Ström J. Further experience of reactions, especially of a cerebral nature, in conjunction with triple vaccination: a study based on vaccinations in Sweden 1959-65. *Br Med J*. 1967 Nov 11;4(5575):320-3. PMID: 6053613. PMCID: PMC1748773.

[44] Kulenkampff M, Schwartzman JS, Wilson J. Neurological complications of pertussis inoculation. *Arch Dis Child*. 1974 Jan;49(1):46-9. PMID: 4818092. PMCID: PMC1648839.

[45] Dick GWA. Convulsive disorders in young children. *Proc R Soc Med*. 1974 May;67(5):371-2.

[46] Stewart GT. Vaccination against whooping-cough. Efficacy versus risks. *Lancet*. 1977 Jan 29;1(8005):234-7. PMID: 64761.

[47] Miller DL, Ross EM, Alderslade R, Bellman MH, Rawson NSB. Pertussis immunization and serious acute neurological illness in children. *Br Med J*. 1981;282:1595-99.

[48] Placebo-controlled trial of two acellular pertussis vaccines in Sweden--protective efficacy and adverse events. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet*. 1988 Apr 30;1(8592):955-60. PMID: 2896826. Erratum in: Lancet 1988 May 28;1(8596):1238.

[49] License application for pertussis vaccine withdrawn in Sweden. *Lancet* 1989;I:114.

[50] Halperin SA, Scheifele D, Barreto L, Pim C, Guasparini R, Medd L, Meekison W, Eastwood BJ. Persistence of Pertussis in an Immunized Population: Results of the Nova Scotia Enhanced Pertussis Surveillance Program. *J. Pediatr*. 1989 Nov;115(5 Pt 1):686-93. PMID: 2809899.

[51] Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med*. 1996 Feb 8;334(6):349-55. PMID: 8538705.

[52] Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, Giammanco A, Panei P, Blackwelder WC, Klein DL, Wassilak SG. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med*. 1996 Feb 8;334(6):341-8. PMID: 8538704.

[53] Liese JG, Meschievitz CK, Harzer E, Froeschle J, Hosbach P, Hoppe JE, Porter F, Stojanov S, Niinivaara K, Walker AM, Belohradsky BH. Efficacy of a two-component acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 Nov;16(11):1038-44. PMID: 9384336.

[54] Trollfors B, Taranger J, Lagergard T, et al. A placebo-controlled trial of a pertussis-toxoid vaccine. *N Engl J Med.* 1995 Oct 19;333(16):1045-50. PMID: 7675047.

[55] Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1997 Mar 28;46(RR-7):1-25. PMID: 9091780.

[56] Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, Giammanco A; Stage III Working Group. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics*. 2001 Nov;108(5):E81. PMID: 11694665.

[57] Vickers D, Ross AG, Mainar-Jaime RC, Neudorf C, Shah S. Whole-cell and acellular pertussis vaccination programs and rates of pertussis among infants and young children. *CMAJ*. 2006 Nov 7;175(10):1213-7. PMID: 17098950. PMCID: PMC1626510.

[58] Tinnion ON, Hanlon M. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001478. PMID: 10796648.

[59] National Advisory Committee on Immunization. Prevention of pertussis in adolescents and adults. *Can Commun Dis Rep*. 2003 Sep 1;29:1-9. PMID: 14526692.

[60] Srugo I, Benilevi D, Madeb R, Shapiro S, Shohat T, Somekh E, Rimmar Y, Gershtein V, Gershtein R, Marva E, Lahat N. Pertussis infection in fully vaccinated children in day-care centers, Israel. *Emerg Infect Dis*. 2000 Sep-Oct;6(5):526-9. PMID: 10998384. PMCID: PMC2627963.

[61] Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Keitel W, Edwards K, Lee M, Treanor J, Greenberg DP, Barenkamp S, Bernstein DI, Edelman R; APERT Study Group. Bordetella Pertussis infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 15;43(2):151-7. Epub 2006 Jun 5. PMID: 16779740.

[62] Rothstein E, Edwards K. Health burden of pertussis in adolescents and adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 May;24(5 Suppl):S44-7. PMID: 15876923.

[63] Forsyth K, Tan T, von König CH, Caro JJ, Plotkin S. Potential strategies to reduce the burden of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 May;24(5 Suppl):S69-74. PMID: 15876930.

[64] Blakely TA, Mansoor O, Baker M. The 1996 pertussis epidemic in New Zealand: vaccine effectiveness. *N Z Med J*. 1999 Apr 9;112(1085):118-20. PMID: 10326800

[65] de Melker HE, Conyn-van Spaendonck MA, Rümke HC, van Wijngaarden JK, Mooi FR, Schellekens JF. Pertussis in The Netherlands: an outbreak despite high levels of immunization with whole-cell vaccine. *Emerg Infect Dis*. 1997 Apr-Jun;3(2):175-8. PMID: 9204299. PMCID: PMC2627603

[66] Fine PE, Clarkson JA. Reflections on the efficacy of pertussis vaccines. *Rev Infect Dis*. 1987 Sep-Oct;9(5):866-83. PMID: 3317732

[67] Grimprel E, Bégué P, Anjak I, Njamkepo E, François P, Guiso N. Long-term human serum antibody responses after immunization with whole-cell pertussis vaccine in France. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1996 Jan;3(1):93-7. PMID: 8770511. PMCID: PMC170254

[68] Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 Feb 27;296(6622):612-4. PMID: 3126927. PMCID: PMC2545243

[69] Lambert HJ. Epidemiology of a small pertussis outbreak in Kent county, Michigan. *Public Health Rep*. 1965 Apr;80:365-9. PMID: 14279983. PMCID: PMC1919641

[70] Lugauer S, Heininger U, Cherry JD, Stehr K. Long-term clinical effectiveness of an acellular pertussis component vaccine and a whole cell pertussis component vaccine. *Eur J Pediatr*. 2002 Mar;161(3): 142-6. PMID: 11998910

[71] He Q, Viljanen MK, Nikkari S, Lyytikäinen R, Mertsola J. Outcomes of Bordetella pertussis infection in different age groups of an immunized population. *J Infect Dis*. 1994 Oct;170(4):873-7. PMID: 7930729. DOI: 10.1093/infdis/170.4.873

[72] Deville JG, Cherry JD, Christenson PD, Pineda E, Leach CT, Kuhls TL, Viker S. Frequency of unrecognized Bordetella pertussis infections in adults. *Clin Infect Dis*. 1995 Sep;21(3):639-42. PMID: 8527557.

[73] Infanrix Hexa. Súhrn charakteristických vlastností lieku. WC500032505.

[74] Christie CD, Marx ML, Marchant CD, Reising SF. The 1993 epidemic of pertussis in Cincinnati. Resurgence of disease in a highly immunized population of children. *N Engl J Med*. 1994 Jul 7;331(1):16-21. PMID: 8202096.

[75] Rosenthal S, Strebel P, Cassiday P, Sanden G, Brusuelas K, Wharton M. Pertussis infection among adults during the 1993 outbreak in Chicago. *J Infect Dis*. 1995 Jun;171(6):1650-2. PMID: 7769311

[76] Yaari E, Yafe-Zimerman Y, Schwartz SB, Slater PE, Shvartzman P, Andoren N, Branski D, Kerem E. Clinical manifestations of Bordetella pertussis infection in immunized children and young adults. *Chest*. 1999 May;115(5):1254-8. PMID: 10334136. DOI: 10.1378/chest.115.5.1254

[77] Aoyama T, Takeuchi Y, Goto A, Iwai H, Murase Y, Iwata T. Pertussis in adults. *Am J Dis Child*. 1992 Feb;146(2):163-6. PMID: 1733144.

[78] Cromer BA, Goydos J, Hackell J, Mezzatesta J, Dekker C, Mortimer EA. Unrecognized pertussis infection in adolescents. *Am J Dis Child*. 1993 May;147(5):575-7. PMID: 8488807

[79] Nelson JD. The changing epidemiology of pertussis in young infants. The role of adults as reservoirs of infection. *Am J Dis Child*. 1978 Apr;132(4):371-3. PMID: 645653

[80] Baron S, Njamkepo E, Grimprel E, Begue P, Desenclos JC, Drucker J, Guiso N. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 May;17(5):412-8. PMID: 9613656

[81] Baron S, Njamkepo E, Grimprel E, Begue P, Desenclos JC, Drucker J, Guiso N. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 May;17(5):412-8. PMID: 9613656

[82] Fine PE, Clarkson JA. The recurrence of whooping cough: possible implications for assessment of vaccine efficacy. *Lancet*. 1982 Mar 20;1(8273):666-9. PMID: 6121976

[83] Long SS, Welkon CJ, Clark JL. Widespread silent transmission of pertussis in families: antibody correlates of infection and symptomatology. *J Infect Dis*. 1990 Mar;161(3):480-6. PMID: 2313126. DOI: 10.1093/infdis/161.3.480

[84] Tran Minh NN, He Q, Edelman K, Olander RM, Viljanen MK, Arvilommi H, Mertsola J. Cell-mediated immune responses to antigens of Bordetella pertussis and protection against pertussis in school children. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Apr;18(4):366-70. PMID: 10223692

[85] Le T, Cherry JD, Chang SJ, Knoll MD, Lee ML, Barenkamp S, Bernstein D, Edelman R, Edwards KM, Greenberg D, Keitel W, Treanor J, Ward JI; APERT Study. Immune responses and antibody decay after immunization of adolescents and adults with an acellular pertussis vaccine: the APERT Study. *J Infect Dis*. 2004 Aug 1;190(3):535-44. Epub 2004 Jul 7. PMID: 15243929.

[86] Barkin RM, Pichichero ME. Diphtheria-pertussis-tetanus vaccine: reactogenicity of commercial products. *Pediatrics*. 1979 Feb;63(2):256-60. PMID: 440817.

[87] Pittman M. The concept of pertussis as a toxin-mediated disease. *Pediatr Infect Dis*. 1984 Sep-Oct;3(5):467-86. PMID: 6093069.

[88] Drost R. [Traumatic tetanus, the cross of physicians. A presentation in view of daily dental practice]. *ZWR*. 1979 Apr 25;88(8):360-2,365-7. PMID: 377846.

[89] Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 10th ed. Washington DC: Public Health Foundation. Chapter 17. Polio
http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/polio.pdf

[90] Intensive Immunization Programs Y4in8/4:Im6 - Hearings Before the Committee on Interstate and Foreign Commerce, House of Representatives, 87th Congress, 2nd Session on H.R. 10541, 1962 May 15-16, at 94, Washington DC: US Government Printing Office, 1962, pp. 94-112.

[91] Ratner H, Cox HR, Greenberg BG, Kleinman H, Meier P. The present status of polio vaccines. *Ill Med J* 1960 Aug-Sep:84-93,160-168

[92] Ratner H. A premature Salk Vaccine. April 19, 1956. A plea to the Illinois Medical Society. *Child & Family* 1988;20(3):255-263.

[93] Ratner H. The Untold Vaccine Story. *Child & Family* 1988;20(3):264-9.

[94] Ratner H. An Untold Vaccine Story. The Poliomyelitis Surveillance unit. *Child & Family* 1993;21(3):253-263.

[95] Ratner H. An Untold Vaccine Story. *Child & Family* 1988;20(1):50-9.

[96] Redeker. A German Official Indicts Salk Vaccine. *Child & Family* 1988;20(1):59-60.

[97] Ratner H. The Devil's Advocate and the Salk Vaccine Program: 1955. A Contribution Toward an Objective Evaluation. *Child & Family* 1988;20(1):61-9.

[98] Shannon JA. N.I.H.-Cotribution to Biological Knowledge. *Child & Family* 1988;20(1):70-75.

[99] Ratner H. An Untold Vaccine Story. *Child & Family* 1988;20(1):139

[100] Ratner H. The Devil's Advocate and the Salk Vaccine Program: 1955. A Contribution Toward an Objective Evaluation. *Child & Family* 1988;20(1):140-157

[101] Weingart CL, Keitel WA, Edwards KM, Weiss AA. Characterization of bactericidal immune responses following vaccination with acellular pertussis vaccines in adults. *Infect Immun.* 2000 Dec;68(12):7175-9. PMID: 11083851. PMCID: PMC97836. DOI:10.1128/IAI.68.12.7175-7179.2000

[102] Cherry JD, Gornbein J, Heininger U, Stehr K. A search for serologic correlates of immunity to Bordetella pertussis cough illnesses. *Vaccine*. 1998 Dec;16(20):1901-6. PMID:9796041. DOI:10.1016/S0264-410X(98)00226-6

[103] Alderson M. International Mortality Statistics (Washington, DC: Facts on File, 1981): 177-8. ISBN-10: 0871965143. ISBN-13: 978-0871965141

[104] CDC. Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, Biellik RJ, Brink EW, Kew OM, Pallansch MA, Orenstein WA, Hinman AR. Epidemiology of poliomyletis in U.S. one decade after the last reported case of indigenous wild virus associated disease. *Clin Infect Dis*. 1992 Feb;14(2):568-79. PMID: 1554844

[105] Gorman Ch. When the vaccine causes the polio. *Time* 1995 Oct 30:83.

[106] Shaw D. Unintended casualties in war on polio. *Philadelphia Inquirer* 1993 June 6:A1.

[107] Harry NM. The recovery period in anterior poliomyelitis. *Br Med J*. 1938 Jan 22;1(4020):164–167. PMID: 20781190. PMCID: PMC2092903.

[108] Sharrard WJ. Muscle recovery in poliomyelitis. *J Bone Joint Surg Br*. 1955 Feb;37-B(1):63-79. PMID: 14353952

[109] Affeldt JE, West HF, Landauer KS, Wendland LV, Arata NN. Functional and vocational recovery in severe poliomyelitis. *Clin Orthop.* 1958;12:16-21. PMID: 13619073.

[110] Hollenberg C, Desmarais MH, Frihagen L, Dale A. The late effects of spinal poliomyelitis. *Can Med Assoc J*. 1959 Sep 1;81:343-7. PMID: 14402660. PMCID: PMC1831397

[111] Ramlow J, Alexander M, LaPorte R, Kaufmann C, Kuller L. Epidemiology of the post-polio syndrome. *Am J Epidemiol.* 1992 Oct 1;136(7):769-86. PMID: 1442743

[112] Klenner FR. The Treatment of Poliomyelitis and Other Virus Diseases with Vitamin C. *South Med Surg*. 1949 Jul;111(7):209-14. PMID:18147027.

[113] M Beddow Bayly, M.R.C.S., L.R.C.P. The story of the Salk anti-poliomyelitis vaccine. 1956

[114] editor of the *Lancet* (April 23, *1955*, p. *851*

[115] Klenner FR. Poliomyelitis vaccine: The authorities speak. *Tri-State Med J*. 1956 Mar.

[116] Hartley P, Tulloch WJ, Anderson M, Davidson WA, Grant J, Jamieson WM, Neubauer C, Norton R, Robertson GH. A study of diphtheria in two areas of Great Britain; a summary of Medical Research Council Special Report No. 272. *Mon Bull Minist Health Public Health Lab Serv*. 1951 Jun;10:143-7. PMID: 14852897

[117] *Lancet* 1955 May 14:l0l8

[118] McHammon. *BMJ* 1954 Mar 13:636

[119] *Lancet* 1950 Apr 8

[120] Francis T Jr, Korns RF, Voight RB, Boisen M, Hemphill FM, Napier JA, Tolchinsky E. An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials. *Am J Public Health Nations Health*. 1955 May;45(5 Pt 2):1-63. PMID: 14361811. PMCID: PMC1622939

[121] Meier P. Safety testing of poliomyelitis vaccine. *Science*. 1957 May 31;125(3257):1067-71. PMID: 13432758. DOI:10.1126/science.125.3257.1067

[122] Marks HM. A conversation with Paul Meier. Interview by Harry M Marks. *Clin Trials*. 2004 Feb;1(1):131-8. PMID: 16281468. doi: 10.1191/1740774504cn011xx

[123] Strebel PM, Aubert-Combiescu A, Ion-Nedelcu N, Biberi-Moroeanu S, Combiescu M, Sutter RW, Kew OM, Pallansch MA, Patriarca PA, Cochi SL. Paralytic poliomyelitis in Romania, 1984-1992. Evidence for a high risk of vaccine-associated disease and reintroduction of wild-virus infection. *Am J Epidemiol*. 1994 Dec 15;140(12):1111-24. PMID: 7998593

[124] Eggers M, Terletskaia-Ladwig E, Rabenau HF, Doerr HW, Diedrich S, Enders G, Enders M. Immunity status of adults and children against poliomyelitis virus type 1 strains CHAT and Sabin (LSc-2ab) in Germany. *BMC Infect Dis*. 2010 Dec 9;10:347. PMID: 21143885. PMCID: PMC3022830

[125] Salk JE. Present status of the problem of vaccination against poliomyelitis. *Am J Public Health Nations Health*. 1955 Mar;45(3):285-97. PMID: 14350119. PMCID: PMC1623144

[126] The present status of oral live poliovirus vaccines. *Can Med Assoc J*. 1960 Sep 10;83:606-7. PMID: 13856943. PMCID: PMC1938648

[127] Winter PA, Krynauw JD, Marais GA. Artificial herd immunity to poliomyelitis in a semirural community in South Africa. *S Afr Med J*. 1981 Dec 5;60(23):889-90. PMID: 6272430

[128] Zacek K, Adam E, Adamova V, Burian V, Rezacova D, Skridlovska E, Vaneckova N, Vonka V. Mass oral (Sabin) poliomyelitis vaccination. Virological and serological surveillance in Czechoslovakia, 1958-9 and 1960. *Br Med J*. 1962 Apr 21;1(5285):1091-8. PMID: 14009509. PMCID: PMC1958416

[129] Slonim D, Svandová E, Strnad P, Benes C. A history of poliomyelitis in the Czech Republic--Part I. *Cent Eur J Public Health*. 1993 Jun;1(1):53-6. PMID: 8305892

[130] Slonim D, Svandová E, Strnad P, Benes C. A history of poliomyelitis in the Czech Republic--Part II. *Cent Eur J Public Health*. 1994 Dec;2(2):88-90. PMID: 7697028

[131] Slonim D, Svandová E, Strand P, Benes C. History of poliomyelitis in the Czech Republic--Part III. *Cent Eur J Public Health*. 1995 Aug;3(3):124-6. PMID: 8535366

[132] Matyásová I. [Poliomyelitis surveillance in the Czech Republic from the start of vaccination to the certification of eradication in the European Region]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2005 Feb;54(1):16-20. PMID: 15807383

[133] Falleiros Carvalho LH, Weckx LY. Universal use of inactivated polio vaccine. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 Jul;82(3 Suppl):S75-82. Epub 2006 Jun 21. PMID: 16794745. DOI: 10.2223/JPED.1493

[134] Hewlett EL. Pertussis: current concepts of pathogenesis and prevention. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 Apr;16(4 Suppl):S78-84. PMID: 9109161.

[135] Plotkin SA, Cadoz M. The acellular pertussis vaccine trials: an interpretation. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 May;16(5):508-17; discussion 517-9. PMID: 9154547

[136] Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to Bordetella pertussis. *Vaccine*. 1998 Dec;16(20):1907-16. PMID: 9796042

[137] Mudur GS. Mutated virus confirms polio vaccine fears. *The Telegraph, Culcutta, India*. 2010 Oct 24. http://www.telegraphindia.com/1101024/jsp/nation/story_13094132.jsp

[138] Bodian D, Francis T Jr, Larson C, Salk JE, Shope RE, Smadel JE, Shannon JA. Interim report, Public Health Service Technical Committee

on Poliomyelitis Vaccine. *J Am Med Assoc*. 1955 Dec 10;159(15):1444-7. PMID: 13271093

[139] Langmuir AD, Nathanson N, Hall WJ. Surveillance of poliomyelitis in the United States in 1955. *Am J Public Health Nations Health*. 1956 Jan;46(1):75-88. PMID: 13275632. PMCID: PMC1623417

[140] Greenberg BG, Koomen J. Observations on the Effectiveness of the Poliomyelitis Vaccine in North Carolina during 1955. Paper presented on April 20, 1956 to joint meeting of Biometric Society & Institute of Mathematical Statistics at Princeton, N.J. Also: Poliomyelitis Surveillance Report 1956 May 11;(7).

[141] Expert committee on poliomyelitis; first report. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1954 Apr;81:1-69. PMID: 13157435

[142] Barr RN, Bauer H, Kleinman H, Johnson EA, Martins DA, Silva M, Kimball AC, Cooney MK. Use of orally administered live attenuated polioviruses as a vaccine in a community setting; a controlled study. *J Am Med Assoc*. 1959 Jun 20;170(8):893-905. PMID: 13654037

[143] Dalldorf G, Kelly S. Antigenic potency of poliovirus vaccines. *Am J Hyg*. 1956 Sep;64(2):243-58. PMID: 13362234

[144] Gard S. [Anti-poliomyelitis vaccination]. *Sven Lakartidn*. 1956 Jan 20;53(3):121-35. PMID: 13311782.

[145] Meningitis Questions & Answers. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Centers for Disease Control and Prevention , 1600 Clifton Rd , Atlanta, GA 30333 , 800-CDC-INFO , (800-232-4636) , TTY: (888) 232-6348 http://www.cdc.gov/meningitis/about/faq.html

[146] Brownlee KA. Statistics of the 1954 polio vaccine trials (The Francis Report). *J Am Statis Asoc*. 1955 Dec;50(272):1005

[147] Klenner FR. Poliomyelitis vaccine: Brodie vs. Salk. *Tri-State Med J*. 1955 July.

[148] Scheele LH. Public Health Service Technical Report On Salk Poliomyelitis Vaccine. 1955 June. U.S. Depth. Of Health, Education and Welfare, Public Health Service. OCLC: OCLC: 84006862

[149] *Child & Family* 1980;19:208-9.

[150] Bundesen HN, Graning HM, Goldberg EL, Bauer FC. Preliminary report and observations on the 1956 poliomyelitis outbreak in Chicago; with an evaluation of the large-scale use of Salk vaccine, particularly in the face of a sharply rising incidence. *J Am Med Assoc*. 1957 Apr 27;163(17):1604-19. PMID: 13415929

[151] Ratner H. Poliomyelitis vaccine. *J Am Med Assoc*. 1956 Jan 21;160(3):231-2. PMID: 13278181

[152] Langmuir A. Inactivated virus vaccines: Protective efficacy. In *Poliomyelitis: Papers and Discussions Presented at the Fifth International Poliomyelitis Conference*, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1964, p.105.

[153] Redeker. Experiences with the Salk vaccine in the United States and a critical evaluation of the results. Report of the Federal Health Board of West Germany, pp.1-86, Coblenz, West Germany, Feb. 1956.

[154] Eyer H, Herken H, Höring F, Pette H, Seiffert G, Traub E, Weber G. Zum Gutachten über die Schutzimpfung gegen Poliomyelitis; Mitteilung des wissenschaftlichen Beirats. *Münchener medizinische Wochenschrift* (1950), 1956;98(14):492–6

[155] Poliomyelitis Advisory Committee Reports. *N Engl J Med* 1955 Dec 1;253:992-3. DOI: 10.1056/NEJM195512012532216

[156] Veldee MV. Regarding Salk Vaccine. *N Engl J Med* 1955 Sep 15; 253:483-4. DOI: 10.1056/NEJM195509152531115

[157] Wilson GS. *J Am Med Assoc*. 1955 Sep 24;159(4):394-5. DOI: 10.1001/jama.1955.02960210160022c

[158] Cuba IPV Study Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of inactivated poliovirus vaccine in Cuba. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1536-44. PMID: 17429085

[159] Henry JL, Jaikaran ES, Davies JR, Tomlinson AJ, Mason PJ, Barnes JM, Beale AJ. A study of poliovaccination in infancy: excretion following challenge with live virus by children given killed or living poliovaccine. *J Hyg (Lond)*. 1966 Mar;64(1):105-20. PMID: 5219018.PMCID: PMC2134687

[160] Máderová, E., Sláciková, M. Cernáková, B., Sobotová, Z., Nadová, K. (Public Health Authority of the Slovak Republic, Bratislava, Slovakia.) First isolation of vaccine-derived poliovirus in Slovakia. *Eurosurveillance* 2005 Aug 18;10(8):E050818.3. PMID: 16785687.

[161] Kew O, Wright P, Agol V, et al. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull World Health Organ* 2004 Jan; 82 (1): 16–23. PMID 15106296.

[162] Fox, Maggie (2002-03-15). Polio in Haiti linked to incomplete vaccinations: Virus can mutate and kill. *National Post (Canada)*.

[163] Liang X, Zhang Y, Xu W, et al. An outbreak of poliomyelitis caused by type 1 vaccine-derived poliovirus in China. *J Infect Dis* 2006; 194 (5): 545–51. doi:10.1086/506359. PMID 16897650.

[164] Mutant polio virus spreads in Nigeria. *CBS News*. Associated Press. August 14, 2009.

[165] Update on vaccine-derived polioviruses--worldwide, January 2006-August 2007. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 56 (38): 996–1001. September 2007. PMID 17898693.

[166] The World Book Encyclopedia. 1994;13.

[167] Krishnamurthy KA, Anantharaman V. Measles a dangerous disease: a study of 1000 cases in Madurai. *Indian Pediatr*. 1974 Apr;11(4):267-71. PMID:4421791.

[168] Morley D. Severe measles: some unanswered questions. *Rev Infect Dis*. 1983 May-Jun;5(3):460-2. PMID:6878999.

[169] Fisher BL. The Consumer's Guide to Childhood Vaccines. Vienna, VA. National Vaccine Information Center. 1987. 89p. ISBN-10: 1889204013. ISBN-13: 978-1889204017.

[170] Moskowitz R. Immunizations: the other side. *Mothering* 1984 Spring:34.

[171] Mendelsohn R. How to raise a Healthy Child...In Spite of Your Doctor. Ballantine Books, 1987. ISBN-10: 0345342763. ISBN-13: 978-0345342768. Slovenský preklad: Jak pečovat o zdraví dítěte... navzdory vašemu lékaři. Malvern, 2010. ISBN: 9788086702681.

[172] Neustaedter R. The Vaccine Guide. North Atlantic Books, 1996:142. Revidované: North Atlantic Books, 2002. ISBN-10: 1556434235. ISBN-13: 978-1556434235.

[173] CDC, U.S. Measles, mumps and rubella: what you need to know. Department of Health and Human Services, 1991 Oct 15:1.

[174] Marinova L, Muscat M, Mihneva Z, Kojouharova M. An update on an ongoing measles outbreak in Bulgaria, April-November 2009. *Euro Surveill*. 2009 Dec 17;14(50). pii: 19442. PMID:20070938.

[175] Semba RD. Vitamin A, immunity, and infection. *Clin Infect Dis*. 1994 Sep;19(3):489-99. PMID:7811869. DOI:10.1093/clinids/19.3.489.

[176] Oomen APC. Clinical Experience of hypovitamine A. *Fed Proc*. 1958;17:111-124.

[177] Sommer A, Katz J, Tarwotjo I. Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr*. 1984 Nov;40(5):1090-5. PMID:6496388. http://www.ajcn.org/content/40/5/1090.long

[178] Sommer A, Tarwotjo I, Djunaedi E, West KP Jr, Loeden AA, Tilden R, Mele L. Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality. A randomised controlled community trial. *Lancet*. 1986 May 24;1(8491):1169-73. PMID:2871418.

[179] Barclay AJ, Foster A, Sommer A. Vitamin A supplements and mortality related to measles: a randomised clinical trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Jan 31;294(6567):294-6. PMID:3101849. PMCID:PMC1245303.

[180] Keusch GT. Vitamin A supplements--too good not to be true. *N Engl J Med*. 1990 Oct 4;323(14):985-7. PMID:2119483.

[181] Frieden TR, Sowell AL, Henning KJ, Huff DL, Gunn RA. Vitamin A levels and severity of measles. New York City. *Am J Dis Child*. 1992 Feb;146(2):182-6. PMID:1285727.

[182] Hatun S, Teziç T, Kunak B, Cengiz AB. Vitamin A levels of children with measles in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr*. 1995 Jul-Sep;37(3):193-200. PMID:7502355.

[183] Butler JC, Havens PL, Sowell AL, Huff DL, Peterson DE, Day SE, Chusid MJ, Bennin RA, Circo R, Davis JP. Measles severity and serum retinol (vitamin A) concentration among children in the United States. *Pediatrics*. 1993 Jun;91(6):1176-81. PMID:8502524.

[184] Varavithya W, Stoecker B, Chaiyaratana W, Kittikool J. Vitamin A status of Thai children with measles. *Trop Geogr Med*. 1986 Dec;38(4):359-61. PMID:3810839.

[185] Courtright P, Fine D, Broadhead RL, Misoya L, Vagh M. Abnormal vitamin A cytology and mortality in infants aged 9 months and less with measles. *Ann Trop Paediatr*. 2002 Sep;22(3):239-43. PMID:12369488.

[186] Yalçin SS, Yurdakök K, Ozalp I, Coşkun T. The effect of live measles vaccines on serum vitamin A levels in healthy children. *Acta Paediatr Jpn*. 1998 Aug;40(4):345-9. PMID:9745778. DOI:10.1111/j.1442-200X.1998.tb01945.x

[187] Klenner FR. The Treatment of Poliomyelitis and Other Virus Diseases with Vitamin C. *South Med Surg*. 1949 Jul;111(7):209-14. PMID:18147027.

[188] Klenner FR. Massive doses of vitamin C and the virus diseases. *South Med Surg* 1951;113(4):101-7. PMID:14855098.

[189] Klenner FR. The Use of Vitamin C as an Antibiotic. *J Appl Nutr*. 1953;6:274-8.

[190] Klenner FR. Significance of high daily intake of ascorbic acid in preventive medicine. *J Int Acad Prev Med*. 1974;1(1):45-69.

[191] Lendon H. Smith, M.D. Clinical Guide to the Use of Vitamin C. Tacoma, WA: Life Sciences Press. 1991. ISBN 0-943685-13-3. Adaptované z publikácie: Vitamin C as a Fundamental Medicine: Abstracts of Dr. Frederick R. Klenner, M.D.'s Published and Unpublished Work. Tacoma, WA: Life Sciences Press. Prvý výtlačok 1988. ISBN 0-943685-01-X. Reprint: 1991 E.T.Printing – 85615 McDaniel Rd. Milton-Freewater, OR 97862. ISBN 0-943685-13-3.

[192] Daïnow I. Preliminary Note on the Treatment of Herpes and Shingles With Vitamin C (Ascorbic Acid). *Annals of Dermatology and Syphiligraphie* 1936 7E Série;7(9).

[193] Dalldorf G. Vitamin C in Health and Disease. W. B. Saunders, 1945:291-305.

[194] Witsenburg Bc. Measles mortality and therapy. Pp26-27. From an abstract of a 1967-1968 measles epidemic study conducted in Ghana.

[195] Ahmady AS, Samadi AR. The adverse effects of antipyretics in measles. *Indian Pediatr*. 1981 Jan;18(1):49-52. PMID:6973542.

[196] Buttram H. In a foreword to Vaccines: Are they really Safe and Effective? By Neil Z. Miller. Santa Fe, New Mexico: New Atlantean Press, 2008:10.

[197] Ackerman Z, Flugelman MY, Wax Y, Shouval D, Levy M. Hepatitis during measles in young adults: possible role of antipyretic drugs. *Hepatology*. 1989 Aug;10(2):203-6. PMID:2744732

[198] Havinga WH. Managing measles. Giving paracetamol for fever is unnecessary. *BMJ*. 1997 Jun 7;314(7095):1692; author reply 1692-3. PMID:9193309. PMCID:PMC2126839.

[199] Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. J Infect Dis 2004, May 1;189 Suppl 1:s. 4 –16. PMID:15106083

[200] Alderson M. International Mortality Statistics. Washington, DC: Facts on File, 1981:182-3. ISBN-10: 0871965143. ISBN-13: 978-0871965141

[201] Gold E. Current progress in measles eradication in the U.S. *Infect Med.* 1997;14(4):297-300,310.

[202] Robertson SE, Markowitz LE, Berry DA, Dini EF, Orenstein WA. A million dollar measles outbreak: epidemiology, risk factors, and a selective revaccination strategy. *Public Health Rep*. 1992 Jan-Feb;107(1):24-31. PMID:1738804. PMCID:PMC1403597.

[203] Cherry JD. The 'new' epidemiology of measles and rubella. *Hosp Pract*. 1980 Jul;15(7):49-57. PMID:7399493. DOI: 10.1080/21548331.1980.11946629

[204] Neuzil KM. Eradication of polio, measles and hib. Third Annual Conference on Vaccine Research 2000. www.id.medscape.com/Medscape/CNO/2000/CVR/CVR-02.html

[205] Centers for Disease Control (CDC). Measles vaccination levels among selected groups of preschool-aged children-- States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1991 Jan 18;40(2):36-9. PMID:1898670.

[206] Schlenker TL, Bain C, Baughman AL, Hadler SC. Measles herd immunity. The association of attack rates with immunization rates in preschool children. *JAMA*. 1992 Feb 12;267(6):823-6. PMID:1732654. doi:10.1001/jama.1992.03480060069032

[207] WHO Copenhagen. Expanded programme on immunization – report of the meeting of national programme managers. 1989.

[208] Böttiger M, Christenson B, Romanus V, Taranger J, Strandell A. Swedish experience of two dose vaccination programme aiming at eliminating measles, mumps, and rubella. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Nov 14;295(6608):1264-7. PMID:3120971. PMCID:PMC1248321.

[209] Frank JA et al. Measles elimination – final impediments. In an abstract of the 20th Immunization Conference Proceedings 1985:22.

[210] Sencer DJ, Dull HB, Langmuir AD. Epidemiologic basis for eradication of measles in 1967. *Public Health Rep*. 1967 Mar;82(3):253-6. PMID:4960501. PMCID:PMC1919891.

[211] Hinman AR, Brandling-Bennett AD, Nieburg PI. The opportunity and obligation to eliminate measles from the States. *JAMA*. 1979 Sep 14;242(11):1157-62. PMID:470069.

[212] Albonico H, Klein P et al. The immunization campaign against measles, mumps and rubella – coercion leading to a realm of uncertainity: medical objections to a continued MMR immunization campaign in Switzerland. *JAM* 1992;9(1).

[213] Levy DL. The future of measles in highly immunized populations. A modeling approach. *Am J Epidemiol*. 1984 Jul;120(1):39-48. PMID:6741921.

[214] Pan American Health Organisation. Global measles eradication: target 2010? *EPI Newsletter*, 1996 August;XVIII. www.165.158.1.110/english/svi/sne1804.htm

[215] Tayil SE, El-Shazly MK, El-Amrawy SM, Ghouneim FM, Abou Khatwa SA, Masoud GM. Sero-epidemiological study of measles after 15 years of compulsory vaccination in Alexandria, Egypt. *East Mediterr Health J*. 1998 Dec;4(3):437-47.

[216] Coetzee N, Hussey GD, Visser G, Barron P, Keen A. The 1992 measles epidemic in Cape Town--a changing epidemiological pattern. *S Afr Med J*. 1994 Mar;84(3):145-9. PMID: 7740350; UI: 95258851.

[217] Sutcliffe PA, Rea E. Outbreak of measles in a highly vaccinated secondary school population. *CMAJ*. 1996 Nov 15;155(10):1407-13. PMID: 8943928; UI: 97099351.

[218] Boulianne N, De Serres G, Duval B, Joly JR, Meyer F, Déry P, Alary M, Le Hénaff D, Thériault N. [Major measles epidemic in the region of Quebec despite a 99% vaccine coverage]. *Can J Public Health*. 1991 May-Jun;82(3):189-90. French. PMID: 1884314; UI: 91356447.

[219] van Eijndhoven MJ, Rümke HC, Bosman A, van Dijk WC, Hirsch R, van Binnendijk RS. [A measles epidemic in an adequately vaccinated middle school population]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1994 Nov 26;138(48):2396-400. Dutch. PMID: 7990987; UI: 95082975.

[220] Paunio M, Peltola H, Valle M, Davidkin I, Virtanen M, Heinonen OP. Explosive school-based measles outbreak: intense exposure may have resulted in high risk, even among revaccinees. *Am J Epidemiol*. 1998 Dec 1;148(11):1103-10. PMID: 9850133.

[221] Faich GA, Bernier R, McCord R. Measles outbreak in Rhode Island. *Public Health Rep*. 1981 May-Jun;96(3):264-6. PMID:7232687. PMCID:PMC1424203.

[222] Centers for Disease Control (CDC). Measles on a college campus—Ohio. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1985 Feb 22;34(7):89-90. PMID:3918249.

[223] Centers for Disease Control (CDC). Measles in an immunized school-aged population--New Mexico. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1985 Feb 1;34(4):52-4, 59. PMID:392049.

[224] CDC, MMWR 1987 June 6, citované v: O'Mara P. Vaccination: The Issue of Our Times. Santa Fe, NM: *Mothering Magazine*, 1997:78.

[225] Markowitz LE, Preblud SR, Orenstein WA, Rovira EZ, Adams NC, Hawkins CE, Hinman AR. Patterns of transmission in measles outbreaks in the States, 1985-1986. *N Engl J Med*. 1989 Jan 12;320(2):75-81. PMID:2911293.

[226] Minnesota Department of Health. Measles summary, 1987.

[227] Centers for Disease Control (CDC). Measles—Quebec. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1989 May 12;38(18):329-30. PMID:2496294.

[228] Centers for Disease Control (CDC). Measles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1989 May 12;38(18):329-30.

[229] Resnick SK. Should you get vaccinated against measles? *Natural Health* 1992 Jan/Feb:30.

[243] Ammari LK, Bell LM, Hodinka RL.Secondary measles vaccine failure in health care workers exposed to infected patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1993 Feb;14(2):81-6. PMID: 8440884

[244] Henderson RH, Keja J, Hayden G, Galazka A, Clements J, Chan C. Immunizing the children of the world: progress and prospects. *Bull World Health Organ*. 1988;66(5):535-43. PMID:3264762. PMCID:PMC2491189.

[245] Hayden GF, Sato PA, Wright PF, Henderson RH. Progress in worldwide control and elimination of disease through immunization. *J Pediatr*. 1989 Apr;114(4 Pt 1):520-7. PMID:2647942.

[246] Van Ginneken JK et al. Maternal and Child Health in Rural Kenya. London: Croom Helm, 1984.

[247] Black FL, Berman LL, Borgoño JM, Capper RA, Carvalho AA, Collins C, Glover O, Hijazi Z, Jacobson DL, Lee YL, et al. Geographic variation in infant loss of maternal measles antibody and in prevalence of rubella antibody. *Am J Epidemiol*. 1986 Sep;124(3):442-52. PMID:3740044.

[248] Garenne M, Aaby P. Pattern of exposure and measles mortality in Senegal. *J Infect Dis*. 1990 Jun;161(6):1088-94. PMID:2345293.

[249] WHO-EPI. The optimal age for measles immunization. *Weekly Epidemiology Records* 1982;57:89-91.

[250] Job JS, Halsey NA, Boulos R, Holt E, Farrell D, Albrecht P, Brutus JR, Adrien M, Andre J, Chan E, et al. Successful immunization of infants at 6 months of age with high dose Edmonston-Zagreb measles vaccine. Cite Soleil/JHU Project Team. *Pediatr Infect Dis J*. 1991 Apr;10(4):303-11. PMID:2062626.

[251] Sabin AB, Flores Arechiga A, Fernández de Castro J, Sever JL, Madden DL, Shekarchi I, Albrecht P. Successful immunization of children with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccine. I. Different results with undiluted human diploid cell and chick embryo fibroblast vaccines. *JAMA*. 1983 May 20;249(19):2651-62. PMID:6341638.

[252] Sabin AB, Flores Arechiga A, Fernández de Castro J, Albrecht P, Sever JL, Shekarchi I. Successful immunization of infants with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccine. II. Vaccine comparisons and evidence for multiple antibody response. *JAMA*. 1984 May 11;251(18):2363-71. PMID:6368888.

[253] Whittle HC, Rowland MG, Mann GF, Lamb WH, Lewis RA. Immunisation of 4-6 month old Gambian infants with Edmonston-Zagreb measles vaccine. *Lancet*. 1984 Oct 13;2(8407):834-7. PMID:6148572.

[254] Whittle H, Hanlon P, O'Neill K, Hanlon L, Marsh V, Jupp E, Aaby P. Trial of high-dose Edmonston-Zagreb measles vaccine in the Gambia: antibody response and side-effects. *Lancet*. 1988 Oct 8;2(8615):811-4. PMID:2902264.

[255] Aaby P, Jensen TG, Hansen HL, Kristiansen H, Thårup J, Poulsen A, Sodemann M, Jakobsen M, Knudsen K, Clotilde da Silva M, et al. Trial of high-dose Edmonston-Zagreb measles vaccine in Guinea-Bissau: protective efficacy. *Lancet*. 1988 Oct 8;2(8615):809-11. PMID:2902263.

[256] Garenne M, Leroy O, Beau JP, Sene I. Child mortality after high-titre measles vaccines: prospective study in Senegal. *Lancet*. 1991 Oct 12;338(8772):903-7. PMID:1681265.

[257] Whittle HC, Mann G, Eccles M, O'Neill K, Jupp L, Hanlon P, Hanlon L, Marsh V. Effects of dose and strain of vaccine on success of measles vaccination of infants aged 4-5 months. *Lancet*. 1988 Apr 30;1(8592):963-6. PMID:2896828.

[258] Khanum S, Uddin N, Garelick H, Mann G, Tomkins A. Comparison of Edmonston-Zagreb and Schwarz strains of measles vaccine given by aerosol or subcutaneous injection. *Lancet*. 1987 Jan 17;1(8525):150-3. PMID:2879981.

[259] Tidjani O, Grunitsky B, Guérin N, Lévy-Bruhl D, Lecam N, Xuereff C, Tatagan K. Serological effects of Edmonston-Zagreb, Schwarz, and AIK-C measles vaccine strains given at ages 4-5 or 8-10 months. *Lancet*. 1989 Dec 9;2(8676):1357-60. PMID:2574304.

[260] Markowitz LE, Sepulveda J, Diaz-Ortega JL, Valdespino JL, Albrecht P, Zell ER, Stewart J, Zarate ML, Bernier RH. Immunization of six-month-old infants with different doses of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccines. *N Engl J Med*. 1990 Mar 1;322(9):580-7. PMID:2304505.

[261] Awadu KO. Outrage! How babies were used as guinea pigs in an L.A. County Vaccine Experiment. Long Beach, CA: Conscious Rasta Press, 1996.

[262] Weiss R. Measles battle loses potent weapon. *Science*. 1992 Oct 23;258(5082):546-7. PMID:1329205.

[263] Cimons M. CDC says it erred in measles study. *L.A.Times* 1996 June 17.

[264] Klingele M, Hartter HK, Adu F, Ammerlaan W, Ikusika W, Muller CP. Resistance of recent measles virus wild-type isolates to antibody-mediated neutralization by vaccinees with antibody. *J Med Virol*. 2000 Sep;62(1):91-8. PMID:10935994. DOI: 10.1002/1096-9071(200009)62:1<91::AID-JMV14>3.0.CO;2-B

[265] CDC. Cited in: Haney DQ. Wave of infant measles stems from '60s vaccinations. *Albuquerque Journal*, 1992 Nov 23:B3.

[266] CDC. Babies of vaccinated moms more susceptible to measles. *Pediatrics*, 1999 Nov.

[267] Jasem J, Marof K, Nawar A, Monirul Islam KM. Epidemiological analysis of measles and evaluation of measles surveillance system performance in Iraq, 2005-2010. *Int J Infect Dis*. 2011 Dec 20. [Epub ahead of print] PMID: 22192582. DOI:10.1016/j.ijid.2011.11.002

[268] CDC. Increased transmission and outbreaks of measles - European region, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 Dec 2;60:1605-10. PMID: 22129994

[269] Moss WJ, Griffin DE. Measles. *Lancet*. 2011 Aug 17. [Epub ahead of print] PMID: 21855993. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62352-5.

[270] Kaku K, Ohyama T, Tanaka-Taya K, Okabe N. [Field epidemiology investigation on measles outbreak started from a junior high school at Kita Ibaraki City]. [Article in Japanese] *Kansenshogaku Zasshi*. 2011 May;85(3):256-62. PMID: 21706845

[271] Hickman CJ, Hyde TB, Sowers SB, Mercader S, McGrew M, Williams NJ, Beeler JA, Audet S, Kiehl B, Nandy R, Tamin A, Bellini WJ. Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals. *J Infect Dis*. 2011 Jul;204 Suppl 1:S549-58. PMID: 21666212. DOI: 10.1093/infdis/jir106

[272] Techasena W, Wongwacharapiboon P, Terawanich S, Pattamadilok S. A comparison study of measles antibody between two doses vaccination at 9, 18 months and single dose at 9 months in children 4-6 years old. *J Med Assoc Thai*. 2011 Mar;94(3):309-15. PMID: 21560838.

[273] Al-Arabi Al-Ghamdi AM, Al-Faraj MH, Ibrahim HM, Al Mamun M. Epidemiological analysis of notified measles cases and review of surveillance system during an outbreak in Tabuk, Saudi Arabia. *Ann Epidemiol*. 2011 Apr;21(4):262-71. PMID: 21376273. DOI:10.1016/j.annepidem.2010.12.004

[274] Lopalco PL, Martin R. Measles still spreads in Europe: who is responsible for the failure to vaccinate? *Euro Surveill*. 2010 Apr 29;15(17). pii: 19557. PMID: 20460089

[275] Mishra A, Mishra S, Lahariya C, Jain P, Bhadoriya RS, Shrivastav D, Marathe N. Practical observations from an epidemiological investigation of a measles outbreak in a district of India. *Indian J Community Med*. 2009 Apr;34(2):117-21. PMID: 19966957. PMCID: PMC2781117. DOI: 10.4103/0970-0218.51234

[276] Velicko I, Müller LL, Pebody R, Gergonne B, Aidyralieva C, Kostiuchenko N, Spika JS. Nationwide measles epidemic in Ukraine: the effect of low vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2008 Dec 9;26(52):6980-5. Epub 2008 Sep 19. PMID: 18805455. DOI:10.1016/j.vaccine.2008.09.012

[277] Peltola H, Jokinen S, Paunio M, Hovi T, Davidkin I. Measles, mumps, and rubella in Finland: 25 years of a nationwide elimination programme. *Lancet Infect Dis*. 2008 Dec;8(12):796-803. PMID: 19022194. DOI:10.1016/S1473-3099(08)70282-2

[278] Doshi S, Khetsuriani N, Zakhashvili K, Baidoshvili L, Imnadze P, Uzicanin A. Ongoing measles and rubella transmission in Georgia, 2004-

[296] Cherry JD, Xing DX, Newland P, Patel K, Heininger U, Corbel MJ. Determination of serum antibody to Bordetella pertussis adenylate cyclase toxin in vaccinated and unvaccinated children and in children and adults with pertussis. *Clin Infect Dis*. 2004 Feb 15;38(4):502-7. Epub 2004 Jan 29. PMID: 14765342.

[297] Long GH, Karanikas AT, Harvill ET, Read AF, Hudson PJ. Acellular pertussis vaccination facilitates Bordetella parapertussis infection in a rodent model of bordetellosis. *Proc Biol Sci*. 2010 July 7; 277(1690): 2017–2025. PMCID: PMC2880100. doi: 10.1098/rspb.2010.0010

[298] Barnard A, Mahon BP, Watkins J, Redhead K, Mills KH. Th1/Th2 cell dichotomy in acquired immunity to Bordetella pertussis: variables in the in vivo priming and in vitro cytokine detection techniques affect the classification of T-cell subsets as Th1, Th2 or Th0. *Immunology*. 1996 March; 87(3): 372–380. PMCID: PMC1384104

[299] Cherry JD, Heininger U, Richards DM, Storsaeter J, Gustafsson L, Ljungman M, Hallander HO. Antibody response patterns to Bordetella pertussis antigens in vaccinated (primed) and unvaccinated (unprimed) young children with pertussis. *Clin Vaccine Immunol*. 2010 May;17(5):741-7. Epub 2010 Mar 24. PMID: 20335431. PMCID: PMC2863370

[300] A drop in the bucket: Polio campaigns fail because of malnutrition. *The Express Tribune*, 2012 Jan 11.

[301] Goodwin MS, Weiss AA. Adenylate cyclase toxin is critical for colonization and pertussis toxin is critical for lethal infection by Bordetella pertussis in infant mice. *Infect Immun*. 1990 Oct; 58(10):3445–3447. PMID: 2401570. PMCID: PMC313675.

[302] Cookson BT, Tyler AN, Goldman WE. Primary structure of the peptidoglycan-derived tracheal cytotoxin of Bordetella pertussis. *Biochemistry*. 1989 Feb 21;28(4):1744-9. PMID: 2541765.

[303] Carbonetti NH, Artamonova GV, Andreasen C, Bushar N. Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin provide a one-two punch for establishment of Bordetella pertussis infection of the respiratory tract. *Infect Immun*. 2005 May;73(5):2698-703. PMID: 15845471. PMCID: PMC1087369

[304] Pittman M. The concept of pertussis as a toxin-mediated disease. *Pediatr Infect Dis*. 1984 Sep-Oct;3(5):467-86. PMID: 6093069.

[305] Tuhársky P. Vitamín C a megaskorbická liečba - zabudnutý poklad. 2014. 472p. http://rizikaockovania.sk/dok/Vitamin_C-liecba.pdf

[306] Fulginiti VA, Eller JJ, Downie AW, Kempe CH. Altered reactivity to measles virus. Atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines. *JAMA*. 1967 Dec 18;202(12):1075-80. PMID:6072745.

[307] Martin DB, Weiner LB, Nieburg PI, Blair DC. Atypical measles in adolescents and young adults. *Ann Intern Med*. 1979 Jun;90(6):877-81. PMID:443683.

[308] Nichols EM. Atypical measles syndrome: a continuing problem. *Am J Public Health*. 1979 Feb;69(2):160-2. PMID:760575. PMCID:PMC1619057.

[309] Scott TF, Bonanno DE. Reactions to live-measles-virus vaccine in children previously inoculated with killed-virus vaccine. *N Engl J Med.* 1967 Aug 3;277(5):248-50. PMID:6029312.

[310] Chernesky MA. Controversies in viral immunization. *Can Fam Physician*. 1979 Mar;25:309-12. PMID:21297690. PMCID: PMC2382965

[311] Zwanziger J, Szilagyi PG, Kaul P. Evaluating the benefits of increasing measles immunization rates. *Health Serv Res*. 2001 Oct;36(5):885-909. PMID: 11666109. PMCID: PMC1089266.

[312] Chappell JA, Taylor MA. Implications of rubella susceptibility in young adults. *Am J Public Health*. 1979 Mar;69(3):279-81. PMID: 420376. PMCID: PMC1619093

[313] St Geme JW Jr, George BL, Bush BM. Exaggerated natural measles following attenuated virus immunization. *Pediatrics*. 1976 Jan;57(1):148-9. PMID: 1246490.

[314] Mudur GS. Flip side of India's polio success story. Country needs to pencil strategy to fight infection triggered by vaccine itself, say experts. *The Telegraph (Calcutta, India)* 2012 Jan 16.

[315] Ellison JB. Intensive vitamin therapy in measles. *Br Med J*. 1932 Oct 15;2(3745):708-11. PMID: 20777111. PMCID: PMC2521770

[316] Gross L. A broken trust: lessons from the vaccine--autism wars. *PLoS Biol*. 2009 May 26;7(5):e1000114. Epub 2009 May 26. PMID: 19478850. PMCID: PMC2682483. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000114

[317] Storsaeter J, Olin P, Renemar B, Lagergard T, Norberg R, Romanus V, Tiru M. Mortality and morbidity from invasive bacterial infections during a clinical trial of acellular pertussis vaccines in Sweden. *Pediatr Infect Dis J*. 1988 Sep;7(9):637-45. PMID: 3050858.

[318] Proti čiernemu kašľu chceme preočkovávať aj trinásťročných. SME.sk, utorok 27.4.2010 14:35. http://primar.sme.sk/c/5348569/proti-ciernemu-kaslu-chceme-preockovavat-aj-trinastrocnych.html

[319] WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System. United States of America. Data as of 27-September-2011. http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm

[320] Barnes MG, Weiss AA. BrkA protein of Bordetella pertussis inhibits the classical pathway of complement after C1 deposition. *Infect Immun*. 2001 May;69(5):3067-72. PMID: 11292725. PMCID: PMC98261. DOI: 10.1128/IAI.69.5.3067-3072.2001.

[321] Oliver DC, Fernandez RC. Antibodies to BrkA augment killing of Bordetella pertussis. *Vaccine*. 2001 Oct 12;20(1-2):235-41. PMID: 11567769. DOI: 10.1016/S0264-410X(01)00269-9

[322] Marr N, Oliver DC, Laurent V, Poolman J, Denoël P, Fernandez RC. Protective activity of the Bordetella pertussis BrkA autotransporter in the murine lung colonization model. *Vaccine*. 2008 Aug 12;26(34):4306-11. Epub 2008 Jun 26. PMID: 18582518. DOI:10.1016/j.vaccine.2008.06.017

[323] Anant Phadke. Polio eradication, a dubious claim. *The Hindu Business Line.* 2012 Jan 27. http://www.thehindubusinessline.com/opinion/article2837352.ece

[324] Nokes DJ, Williams JR, Butler AR. Towards eradication of measles virus: global progress and strategy evaluation. *Vet Microbiol*. 1995 May;44(2-4):333-50. PMID: 8588328.

[325] DeVries AS, Harper J, Murray A, Lexau C, Bahta L, Christensen J, Cebelinski E, Fuller S, Kline S, Wallace GS, Shaw JH, Burns CC, Lynfield R. Vaccine-derived poliomyelitis 12 years after infection in Minnesota. *N Engl J Med*. 2011 Jun 16;364(24):2316-23. PMID: 21675890

[326] Weiss AA, Goodwin MS. Lethal infection by Bordetella pertussis mutants in the infant mouse model. *Infect Immun*. 1989 Dec;57(12):3757-64. PMID: 2572561. PMCID: PMC259901.

[327] Miller NZ. The polio vaccine: a critical assessment of its arcane history, efficacy, and long-term health-related consequences. *Medical Veritas* 2004;1(2):239-251

[328] Howe HA, Bodian D. Second attacks of poliomyelitis - an experimental study. *J Exp Med*. 1941 July 31; 74(2): 145–166. PMCID: PMC2135172.

[329] Scheibner V. Re: Polio eradication: a complex end game. Letter to editor, *BMJ* 2012;344:e2398. DOI:10.1136/bmj.e2398.

[330] Anderson GW, Skaar AE. Poliomyelitis occurring after antigen injections. *Pediatrics*. 1951 Jun;7(6):741-59. PMID:14843793.

[331] McCloskey BP. Recent developments in the epidemiology of poliomyelitis, with special reference to the epidemic of 1949. *Med J Aust*. 1950 May 6;1(18):583-7. PMID:15429488.

[332] McCloskey BP. The relation of prophylactic inoculations to the onset of poliomyelitis: a study of 620 cases in the victorian epidemic of poliomyelitis in 1949. *Med J Aust*. 1951 Apr 28;1(17):613-8. PMID:14852151.

[333] Freeman V. Poliomyelitis in Islington in 1947, 1949, and 1950. *Br Med J*. 1951 July 21; 2(4724): 151–155. PMCID:PMC2069417.

[334] Geffen DH, Tracy S. Poliomyelitis in children under 6 months in England and Wales during 1950. *Br Med J*. 1953 Aug 22;2(4833):427-9. PMID:13066747. PMCID:PMC2029264.

[335] Peterson LJ, Benson WW, Graeber FO. Vaccination-induced poliomyelitis in Idaho; preliminary report of experience with Salk poliomyelitis vaccine. *J Am Med Assoc*. 1955 Sep 24;159(4):241-4. PMID:13251869.

[336] Nathanson N, Langmuir AD. The Cutter incident: poliomyelitis following formaldehyde-inactivated poliovirus vaccination in the United States during the spring of 1955 III. *Am J Hyg*. 1963 Jul;78(1):61-81

[337] Vashisht N, Puliyel J. Polio programme: let us declare victory and move on. *Indian J Med Ethics*. 2012 Apr-Jun;9(2):114-7. PMID: 22591873

[338] Kim-Farley RJ, Bart KJ, Schonberger LB, Orenstein WA, Nkowane BM, Hinman AR, Kew OM, Hatch MH, Kaplan JE. Poliomyelitis in the USA: virtual elimination of disease caused by wild virus. *Lancet*. 1984 Dec 8;2(8415):1315-7. PMID:6150330.

[339] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward global measles control and elimination, 1990-1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997 Sep 26;46(38):893-7. PMID:9315780

[340] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of aseptic meningitis--Whiteside County, Illinois, 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997 Mar 14;46(10):221-4. PMID:9082175

[341] Trevelyan B, Smallman-Raynor M, Cliff AD. The Spatial Dynamics of Poliomyelitis in the United States: From Epidemic Emergence to Vaccine-Induced Retreat, 1910–1971. *Ann Assoc Am Geogr*. 2005 June; 95(2): 269–293. PMCID:PMC1473032. DOI:10.1111/j.1467-8306.2005.00460.x

[342] Gerber P, Hottle GA, Grubbs RE. Inactivation of vacuolating virus (SV-40) by formaldehyde. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1961 Oct;108:205-9. PMID:13897896.

[343] Fenner F. The reactivation of animal viruses. *Br Med J*. 1962 Jul 21;2(5298):135-42. PMID:13892286. PMCID:PMC1925408.

[344] Evans DM, Dunn G, Minor PD, Schild GC, Cann AJ, Stanway G, Almond JW, Currey K, Maizel JV Jr. Increased neurovirulence associated with a single nucleotide change in a noncoding region of the Sabin type 3 poliovaccine genome. *Nature*. 1985 Apr 11-17;314(6011):548-50. PMID: 2986004

[345] Aaby P, Jensen H, Gomes J, Fernandes M, Lisse IM. The introduction of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and child mortality in rural Guinea-Bissau: an observational study. *Int J Epidemiol*. 2004 Apr;33(2):374-80. PMID:15082643.

[346] Slonim D. Světová eradikace poliomyelitidy k 80. výročí založení Státního zdravotního ústavu. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol*. 2005:54(3):99–108.

[347] Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, Katz RS, Dyken PR, Zaki SR, Shieh WJ, Rota PA. Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. *J Infect Dis*. 2005 Nov 15;192(10):1686-93. Epub 2005 Oct 12. PMID: 1623516

[348] WHO-UNICEF estimates of MCV coverage. World Health Organization: Immunization, Vaccines And Biologicals. http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/timeseries/tswucoveragemcv.htm

[349] Council of Europe. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. http://conventions.coe.int/treaty/en/Reports/Html/164.htm

[350] Mao N, Zhao L, Zhu Z, Chen X, Zhou S, Zhang Y, Cui A, Ji Y, Xu S, Xu W. An aseptic meningitis outbreak caused by echovirus 6 in Anhui province, China. *J Med Virol*. 2010 Mar;82(3):441-5. PMID:20087933

[351] Wong-Chew RM, Beeler JA, Audet S, Santos JI. Cellular and humoral immune responses to measles in immune adults re-immunized with measles vaccine. *J Med Virol*. 2003 Jun;70(2):276-80. PMID:12696117

[352] Lee MS, Nokes DJ, Hsu HM, Lu CF. Protective titres of measles neutralising antibody. *J Med Virol*. 2000 Dec;62(4):511-7. PMID:11074481

[353] States ending free parent whooping vaccine. *News Limited (AAP)* 2012 May 8. http://www.news.com.au/breaking-news/states-ending-free-parent-whooping-vaccine/story-e6frfku0-1226350174856

[354] Mark Geary. Whooping Cough Is In The Triad. *DigiTriad* 2012 Feb 24. WFMY News 2, 1615 Phillips Avenue, Greensboro, NC 27405. http://www.digtriad.com/news/article/216176/57/What-You-Need-To-Know-About-Whooping-Cough

[355] Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, Rebmann CA, Gabel J, Schauer SL, Lett SM. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Nov;23(11):985-9. PMID:15545851

[356] Witt MA, Katz PH, Witt DJ. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(12):1730-5. Epub 2012 Mar 15. PMID:22423127. DOI:10.1093/cid/cis287 http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2012/03/13/cid.cis287

[357] Mercola J. Mounting Evidence Shows Many Vaccines are Ineffective and Contribute to Rise of Outbreaks Caused by Mutated Viruses. *Mercola.com* 2012 July 30. http://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2012/07/30/whooping-cough-vaccine.aspx

[358] Cherry JD. Why do pertussis vaccines fail? *Pediatrics*. 2012 May;129(5):968-70. Epub 2012 Apr 23. PMID:22529282. DOI: 10.1542/peds.2011-2594

[359] Skowronski DM, Janjua NZ, Tsafack EP, Ouakki M, Hoang L, De Serres G. The number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent cocoon immunization. *Clin Infect Dis*. 2012 Feb 1;54(3):318-27. Epub 2011 Dec 8. PMID:22156850. DOI: 10.1093/cid/cir836

[360] Cello J, Paul AV, Wimmer E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science*. 2002 Aug 9;297(5583):1016-8. Epub 2002 Jul 11. PMID:12114528. DOI: 10.1126/science.1072266.

[361] McKinley Health Center. Mumps Vaccine. University of Illinois, 1998 Oct 5. www.mckinley.uiuc.edu

[362] CDC Fact Sheet. Facts about mumps for adults. National Coalition for Adult Immunization. 2000 April. www.nfid.org/factsheets/mumpsadult.html

[363] Diodati CJM. Immunization: History, Ethics, Law and Health. Windsor, Ontario, Canada: Integral Aspects Inc., 1999. 312p. ISBN-10:0968508006. ISBN-13:978-0968508008.

[364] Scheibner V. Vaccination: 100 Years of Orthodox Research Shows that Vaccines Represent a Medical Assault on the Immune System. Blackheath, NSW, Australia: Scheibner Publications, 1993, 264s. ISBN 064615124X, 9780646151243.

[365] Physician's Desk Reference (PDR); 55th edition. Montvale, NJ: Medical Economics, 2001. ISBN10: 1563633302. ISBN13: 9781563633300.

[366] Ströhle A, Eggenberger K, Steiner CA, Matter L, Germann D. [Mumps epidemic in vaccinated children in West Switzerland]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1997 Jun 28;127(26):1124-33. PMID:9312835.

[367] Centers for Disease Control (CDC). Mumps--United States, 1985-1988. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1989 Feb 24;38(7):101-5. PMID:2915643.

[368] Briss PA, Fehrs LJ, Parker RA, Wright PF, Sannella EC, Hutcheson RH, Schaffner W. Sustained transmission of mumps in a highly vaccinated population: assessment of primary vaccine failure and waning vaccine-induced immunity. *J Infect Dis*. 1994 Jan;169(1):77-82. PMID:8277201.

[369] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: multistate outbreak of mumps--United States, January 1-May 2, 2006.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006 May 26;55(20):559-63. PMID:16723967.

[370] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Summary of notifiable diseases, United States, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1994;42(53):i-xvii; 1-73. PMID:9247368.

[371] Fiumara NJ. Mumps outbreak in Westwood, Massachusetts—1981. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1982;33(29):421-30.

[372] Kaplan KM, Marder DC, Cochi SL, Preblud SR. Mumps in the workplace. Further evidence of the changing epidemiology of a childhood vaccine-preventable disease. *JAMA*. 1988 Sep 9;260(10):1434-8. PMID:3404601.

[373] Savage E. Mumps Epidemic-United Kingdom, 2004-2005. *JAMA*. 2006 April 12;295(14):1636-7. Tiež: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Mumps epidemic--United kingdom, 2004-2005. MMWR Morb Mortal Wkly ep. 2006 Feb 24;55(7):173-5. PMID:16498380.

[374] West RO. Epidemiologic study of malignancies of the ovaries. *Cancer*. 1966 Jul;19(7):1001-7. PMID:5939299.

[375] Brandejská A. V Česku přibylo příušnic, spalniček a zarděnek. Očkování časem slábne. *iDnes.cz* 9. srpna 2012. http://zpravy.idnes.cz/pribylo-spalnicek-zardenek-a-priusnic-dxw-/domaci.aspx?c=A120806_143520_domaci_abr

[376] Pardubicko stále trápí epidemie příušnic. *Prvnizpravy.cz* 17.duben 2012. http://www.pardubickenovinky.cz/zpravy/z-regionu/pardubicko-stale-trapi-epidemie-priusnic/

[377] Česku hrozí epidemie příušnic. Hlavně očkovaným! *TV Nova* 10.1.2012. http://tn.nova.cz/zpravy/domaci/cesku-hrozi-epidemie-priusnic-u-ockovanych-dospelych.html

[378] V Česku řádí příušnice, očkování proti nemoci selhalo. *Idnes.cz* 12. října 2011. http://zpravy.idnes.cz/v-cesku-radi-priusnice-ockovani-proti-nemoci-selhalo-pc5-/domaci.aspx?c=A111012_094431_domaci_taj

[379] Mláková O. Ministerstvo prověří naši odolnost vůči naočkovaným chorobám. *Česká televize* 15. 8. 2011. http://www.ceskatelevize.cz/ct24/domaci/133040-ministerstvo-proveri-nasi-odolnost-vuci-naockovanym-chorobam/

[380] Vanžura A. Na Varnsdorf útočí příušnice. *Dennik.cz* 29.4.2011. http://decinsky.denik.cz/zpravy_region/na-varnsdorf-utoci-priusnice20110429.html

[381] Roček F. Příušnice v kraji: Tisíce lidí musí na očkování. *Dennik.cz* 30.4.2011. http://ustecky.denik.cz/zpravy_region/20110430_ro_priusnice_v_kraji_ockovani.html

[382] Wynder EL, Dodo H, Barber HR. Epidemiology of cancer of the ovary. *Cancer*. 1969 Feb;23(2):352-70. PMID:5764976.

[383] Newhouse ML, Pearson RM, Fullerton JM, Boesen EA, Shannon HS. A case control study of carcinoma of the ovary. *Br J Prev Soc Med*. 1977 Sep;31(3):148-53. PMID:588853. PMCID:PMC479015.

[384] McGowan L, Parent L, Lednar W, Norris HJ. The woman at risk for developing ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1979 Jun;7(3):325-44. PMID:447120. DOI:10.1016/0090-8258(79)90111-2.

[385] Klock LE, Rachelefsky GS. Failure of rubella herd immunity during an epidemic. *N Engl J Med*. 1973 Jan 11;288(2):69-72. PMID:4681979.

[386] Mendelsohn R. But Doctor, About That Shot...The Risks of Immunizations and How to Avoid Them. Evanston, IL: The People's Doctor Newsletter, Inc. 1988:31. ASIN: B001T8OGUW.

[387] Allan B. Rubella immunisation. *Australian J of Med Technology*. 1973;4:26-7.

[388] Herrmann KL, Halstead SB, Wiebenga NH. Rubella antibody persistence after immunization. *JAMA*. 1982 Jan 8;247(2):193-6. PMID:7053457.

[389] Minnesota Department of Health, Immunization Unit. Rubella cases reported. 1984 July 2.

[390] Fulginiti VA. Controversies in current immunization policy and practices: one physician's viewpoint. *Curr Probl Pediatr*. 1976 Apr;6(6):3-25. PMID:782794.

[391] Tingle AJ, Chantler JK, Kettyls GD, Larke RP, Schulzer M. Failed rubella immunization in adults: association with immunologic and virological abnormalities. *J Infect Dis*. 1985 Feb;151(2):330-6. PMID:3968452.

[392] Spika JS, Clogg DK. Rubella vaccination: a course becomes clear. *Can Med Assoc J*. 1983 Jul 15;129(2):106-7, 110. PMID:6861051. PMCID:PMC1875246.

[393] Lawless MR, Abramson JS, Harlan JE, Kelsey DS. Rubella susceptibility in sixth graders: effectiveness of current immunization practice. *Pediatrics*. 1980 Jun;65(6):1086-9. PMID:7375231.

[394] Bart KJ, Orenstein WA, Preblud SR, Hinman AR. Universal immunization to interrupt rubella. *Rev Infect Dis*. 1985 Mar-Apr;7 Suppl 1:S177-84. PMID:4001725.

[395] Crowder M, Higgins HL Jr, Frost JJ. Rubella susceptibility in young women of rural east Texas: 1980 and 1985. *Tex Med*. 1987 May;83(5):43-7. PMID:3590025.

[396] Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev*. 1993;15(2):265-302. PMID:8174658.

[397] Schoenbaum SC, Biano S, Mack T. Epidemiology of congenital rubella syndrome. The role of maternal parity. *JAMA*. 1975 Jul 14;233(2):151-5. PMID:1173441.

[398] Centers for Disease Control (CDC). Rubella vaccination during pregnancy--United States, 1971-1981. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1982 Sep 10;31(35):477-81. PMID:6815464.

[399] Forrest JM, Menser MA. Failure of rubella vaccination to prevent congenital rubella. *Med J Aust*. 1977 Jan 15;1(3):77. PMID:840096.

[400] Bott LM, Eizenberg DH. Congenital rubella after successful vaccination. *Med J Aust*. 1982 Jun 12;1(12):514-5. PMID:7099094.

[401] Das BD, Lakhani P, Kurtz JB, Hunter N, Watson BE, Cartwright KA, Caul EO, Roome AP. Congenital rubella after previous maternal immunity. *Arch Dis Child*. 1990 May;65(5):545-6. PMID:2357098. PMCID:PMC1792151.

[402] Centers for Disease Control (CDC). Increase in rubella and congenital rubella syndrome--United States, 1988-1990. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1991 Feb 15;40(6):93-9. PMID:1899464.

[403] Centers for Disease Control (CDC). Rubella and congenital rubella syndrome--United States, 1985-1988. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1989 Mar 24;38(11):173-8. PMID:2493569.

[404] Meissner HC, Reef SE, Cochi S. Elimination of rubella from the States: a milestone on the road to global elimination. *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3):933-5. PMID:16510677.

[405] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Summary of notifiable diseases, United States 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996 Oct 25;44(53):1-87. PMID:8926993.

[406] Joncas JH. Preventing the congenital rubella syndrome by vaccinating women at risk. *Can Med Assoc J*. 1983 Jul 15;129(2):110-2. PMID:6861052. PMCID:PMC1875261.

[407] Lockett T, Rudolph J. Deaf-blind children with maternal rubella: implications for adult services. *Am Ann Deaf*. 1980 Nov;125(8):1002-6. PMID:7470222.

[408] Sacks JJ, Olson B, Soter J, Clark C. Employee rubella screening programs in Arizona hospitals. *JAMA*. 1983 May 20;249(19):2675-8. PMID:6842771.

[409] Preblud SR, Hinman AR. Rubella vaccination of hospital employees. *JAMA*. 1981 Feb 20;245(7):736-7. PMID:7193255.

[410] McLaughlin MC, Gold LH. The New York rubella incident: a case for changing hospital policy regarding rubella testing and immunization. *Am J Public Health*. 1979 Mar;69(3):287-9. PMID:420380. PMCID:PMC1619091.

[411] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rubella in hospital personnel and patients—Colorado. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1979;28:325-7.

[412] Schoenbaum SC. Rubella policies for hospitals and health workers. *Infect Control*. 1981 Sep-Oct;2(5):366, 416-7. PMID:6913545.

[413] Mendelsohn R. Rubella shots for hospital employees. The Doctor's People: A Medical Newsletter for Consumers. Evanston, IL, August 1991:1-2.

[414] Polk BF, White JA, DeGirolami PC, Modlin JF. An outbreak of rubella among hospital personnel. *N Engl J Med*. 1980 Sep 4;303(10):541-5. PMID:7402219.

[415] Orenstein WA, Heseltine PN, LeGagnoux SJ, Portnoy B. Rubella vaccine and susceptible hospital employees. Poor physician participation. *JAMA*. 1981 Feb 20;245(7):711-3. PMID:7463660.

[416] Kramer R. Class Says Merck Lied About Mumps Vaccine. *Courthouse News Service* 2012 June 27. http://www.courthousenews.com/2012/06/27/47851.htm

[417] Kamp J. Lawsuit Claims Merck Overstated Mumps Vaccine Effectiveness. *NASDAQ* 06-22-121331ET. http://www.nasdaq.com/article/lawsuit-claims-merck-overstated-mumps-vaccine-effectiveness-20120622-00532

[418] Cramer DW, Vitonis AF, Pinheiro SP, McKolanis JR, Fichorova RN, Brown KE, Hatchette TF, Finn OJ. Mumps and ovarian cancer: modern interpretation of an historic association. *Cancer Causes Control*. 2010 Aug;21(8):1193-201. Epub 2010 Jun 18. PMID:20559706. PMCID:PMC 2951028. NIHMSID:NIHMS235805. DOI:10.1007/s10552-010-9546-1.

[419] Menczer J, Modan M, Ranon L, Golan A. Possible role of mumps virus in the etiology of ovarian cancer. *Cancer*. 1979 Apr;43(4):1375-9. PMID:445337.

[420] Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med*. 2012 Sep 13;367(11):1012-9. PMID:22970945. DOI:10.1056/NEJMoa1200850.

[421] Stein A. Vaccinated kids account for 90 percent of child whooping cough cases in Vermont. *VTDigger* 2012 Oct 8. http://vtdigger.org/2012/10/08/90-percent-of-whooping-cough-cases-in-vermont-among-vaccinated-children/

[422] Flöistrup H, Swartz J, Bergström A, Alm JS, Scheynius A, van Hage M, Waser M, Braun-Fahrländer C, Schram-Bijkerk D, Huber M, Zutavern A, von Mutius E, Ublagger E, Riedler J, Michaels KB, Pershagen G; Parsifal Study Group. Allergic disease and sensitization in Steiner school children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jan;117(1):59-66. Epub 2005 Nov 28. PMID:16387585. PII: S0091-6749(05)02128-7. DOI:10.1016/j.jaci.2005.09.039.

[423] Montella M, Maso LD, Crispo A, Talamini R, Bidoli E, Grimaldi M, Giudice A, Pinto A, Franceschi S. Do childhood diseases affect NHL and HL risk? A case-control study from northern and southern Italy. *Leuk Res*. 2006 Aug;30(8):917-22. Epub 2006 Jan 6. PMID:16406019. PII: S0145-2126(05)00466-2. DOI:10.1016/j.leukres.2005.11.020.

[424] Freeman E. Study: Whooping cough outbreak linked to vaccinated children. *Digital Journal* 2012 Apr 18. http://www.digitaljournal.com/article/323187#ixzz29w2pZn9I

[425] Grens K. Whooping cough vaccine fades in pre-teens: study. *Reuters Health* 2012 Apr 3. http://www.reuters.com/article/2012/04/03/us-whoopingcough-idUSBRE8320TM20120403

[426] Rovný I. Akčný plán na elimináciu osýpok, rubeoly a kongenitálneho rubeolového syndrómu v európskom regióne Svetovej zdravotníckej organizácie do roku 2015.

[427] Robertson SE, Cutts FT, Samuel R, Diaz-Ortega JL. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, Part 2: Vaccination against rubella. *Bull World Health Organ*. 1997;75(1):69-80. PMID:9141752. PMCID:PMC2486979.

[428] Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2:CD004407. PMID:22336803. DOI:10.1002/14651858.CD004407.pub3.

[429] Virů se jen tak nezbavíme, přežívají u netopýrů. *ScienceWorld* 2012 Apr 26. http://scienceworld.cz/aktuality/viru-se-jen-tak-nezbavime-prezivaji-u-netopyru-6838

[430] Drexler JF, Corman VM, Müller MA, Maganga GD, Vallo P, Binger T, Gloza-Rausch F, Rasche A, Yordanov S, Seebens A, Oppong S, Adu Sarkodie Y, Pongombo C, Lukashev AN, Schmidt-Chanasit J, Stöcker A, Carneiro AJ, Erbar S, Maisner A, Fronhoffs F, Buettner R, Kalko EK, Kruppa T, Franke CR, Kallies R, Yandoko ER, Herrler G, Reusken C, Hassanin A, Krüger DH, Matthee S, Ulrich RG, Leroy EM, Drosten C. Bats host major mammalian paramyxoviruses. *Nat Commun*. 2012 Apr 24;3:796. PMID:22531181. PMCID:PMC3343228. DOI:10.1038/ncomms1796.

[431] Hudečková H, Avdičová M. Výskyt nákaz preventabilných očkovaním v SR. Pri príležitosti XIV. Vakcinačného dňa SR 27.9.2008. http://www.vpl.sk/files/file/ockovanie%20file/Hudeckova_270908.ppt

[432] Dias JA, Cordeiro M, Afzal MA, Freitas MG, Morgado MR, Silva JL, Nunes LM, Lima MG, Avilez F. Mumps epidemic in Portugal despite high vaccine coverage - preliminary report. *Euro Surveill*. 1996 Apr;1(4):25-28. PMID: 12631842.

[433] ECDC. Measles and rubella monitoring. Surveillance report. 2012 Oct. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/measles-rubella-monitoring-oct-2012.pdf

[434] Nathanson, N. The Wyeth Report: An Epidemiological Investigation of the Occurrence of Poliomyelitis in Association with Certain Lots of Wyeth Vaccine. August 31, 1955.

[435] Nathanson, N. The Wyeth Report: An Epidemiological Investigation of the Occurrence of Poliomyelitis in Association with Certain Lots of Wyeth Vaccine. March 1957.

[436] Reitze AW. Federal Compensation for Vaccination Induced Injuries . *Boston College Environmental Affairs Law Review*. 1986 Jan 12;13(2).

[437] Offit PA. The Cutter Incident: How America's First Polio Vaccine Led to the Growing Vaccine Crisis. Yale University Press (September 28, 2007). 256s. ISBN-10: 0300126050. ISBN-13: 978-0300126051.

[438] FDA - Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations. Sanofi Pasteur 7/12/12 – Warning letter. UCM312929. http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2012/ucm312929.htm

[439] Barskey AE, Schulte C, Rosen JB, Handschur EF, Rausch-Phung E, Doll MK, Cummings KP, Alleyne EO, High P, Lawler J, Apostolou A, Blog D, Zimmerman CM, Montana B, Harpaz R, Hickman CJ, Rota PA, Rota JS, Bellini WJ, Gallagher KM. Mumps outbreak in Orthodox Jewish communities in the United States. *N Engl J Med*. 2012 Nov;367(18):1704-13. doi: 10.1056/NEJMoa1202865. PMID:23113481.

[440] Trmal J. Mimořádné očkování proti příušnicím v Ústeckém kraji. KHS Ústeckého kraje. VIII. Hradecké vakcinologické dny, 4.–6.10.2012.

[441] Calling all new moms. Adacel (Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed). Sanofi Pasteur, 2005. R0-0605. 2021114/2021543. MKT10772-1R. http://www.adacel-locator.com/support/brochure/adacelpatientbrochure.pdf

[442] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis epidemic--Washington, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Jul 20;61(28):517-22. PMID:22810264. http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6128.pdf

[443] WHO Geneva. Department of vaccines and other biologicals . Informal consultation on the control of pertussis with whole cell and acellular vaccines. WHO/V&B/99.03. http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_V&B_99.03.pdf

[444] Knuf M, Szenborn L, Moro M, Petit C, Bermal N, Bernard L, Dieussaert I, Schuerman L. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-

typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Apr;28(4 Suppl):S97-S108. DOI:10.1097/INF.0b013e318199f61b. PMID:19325452.

[445] Richmand BJ. Hypothesis: Conjugate vaccines may predispose children to autism spectrum disorders. *Med Hypotheses*. 2011 Dec;77(6):940-7. DOI:10.1016/j.mehy.2011.08.019. Epub 2011 Oct 10. PMID:21993250.

[446] Ruiz-Palacios GM, Huang LM, Lin TY, Hernandez L, Guerrero ML, Villalobos AL, Van der Wielen M, Moreira M, Fissette L, Borys D, Miller JM. Immunogenicity and safety of a booster dose of the 10-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with the tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers: a randomized trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Jan;32(1):62-71. DOI:10.1097/INF.0b013e3182784143. PMID: 23076383.

[447] Tejedor JC, Merino JM, Moro M, Navarro ML, Espín J, Omeñaca F, García-Sicilia J, Moreno-Pérez D, Ruiz-Contreras J, Centeno F, Barrio F, Cabanillas L, Muro M, Esporrin C, De Torres MJ, Caubet M, Boutriau D, Miller JM, Mesaros N. Five-year antibody persistence and safety following a booster dose of combined Haemophilus influenzae type b-Neisseria meningitidis serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Oct;31(10):1074-7. PMID:22828645. DOI:10.1097/INF.0b013e318269433a.

[448] Dutta AK, Verghese VP, Pemde H, Mathew LG, Ortiz E. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV//PRP~T vaccine (Pentaxim) booster dose during the second year of life in Indian children primed with the same vaccine. *Indian Pediatr*. 2012 Oct;49(10):793-8. Epub 2012 Mar 30. PMID:22791675.

[449] Khatami A, Snape MD, Wysocki J, John TM, Westcar S, Mesaros N, Peddiraju K, Boutriau D, Yu LM, Pollard AJ. Persistence of antibody response following a booster dose of Hib-MenC-TT glycoconjugate vaccine to five years: a follow-up study. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Oct;31(10):1069-73. DOI:10.1097/INF.0b013e318262528c. PMID:22673139.

[450] Pancharoen C, Chotpitayasunondh T, Chuenkitmongkol S, Ortiz E. Long-term immunogenicity assessment of a DTaP-IPV//PRP-T vaccine given at 2, 4, 6 and 18-19 months of age, and immunogenicity and safety of a DTaP-IPV vaccine given as a booster dose at 4 to 6 years of age in Thai children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2012 May;43(3):687-98. PMID:23077849.

[451] Gerecová K. Slizničná imunita u detí – možnosti imunomodulácie a alergie. *Pediatr. Prax*, 2007;4:212–6 .

[452] EMA/EPAR/CHMP. Prevenar 13, INN-Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed). Annex I. Summary of product characteristics . WC500057247. 2011 May 09.

[453] Výročná správa národných referenčných centier zriadených na báze RÚVZ v SR a ÚVZ SR za rok 2011. Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky, Trnavská cesta 52, P.O.Box 45, 826 45 Bratislava. http://www.uvzsr.sk/docs/vs/vyrocna_sprava_NRC_2011.pdf

[454] Shot may be inadvertently boosting superbugs. Strains tied to kids' ear infections flourish as vaccine fights common germs. *Associated Press* 2007 Sep 17.

[455] Act-HIB – Súhrn charakteristických vlastností lieku. Sanofi Pasteur. Štátny ústav pre kontrolu liečiv - registračné číslo 59/0857/92-CS.

[456] Baker M, McNicholas A, Garrett N, Jones N, Stewart J, Koberstein V, Lennon D. Household crowding a major risk factor for epidemic meningococcal disease in Auckland children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Oct;19(10):983-90. PMID:11055601.

[457] Conyn-van Spaendonck MA, Reintjes R, Spanjaard L, van Kregten E, Kraaijeveld AG, Jacobs PH. Meningococcal carriage in relation to an outbreak of invasive disease due to Neisseria meningitidis serogroup C in the Netherlands. *J Infect*. 1999 Jul;39(1):42-8. PMID:10468128.

[458] Fischer M, Hedberg K, Cardosi P, Plikaytis BD, Hoesly FC, Steingart KR, Bell TA, Fleming DW, Wenger JD, Perkins BA. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 Oct;16(10):979-83. PMID:9380476.

[459] Stanwell-Smith RE, Stuart JM, Hughes AO, Robinson P, Griffin MB, Cartwright K. Smoking, the environment and meningococcal disease: a case control study. *Epidemiol Infect*. 1994 Apr;112(2):315-28. PMID:8150006. PMCID:PMC2271460.

[460] van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev*. 2000 Jan;13(1):144-66. PMID:10627495. PMCID:PMC88937.

[461] Musher DM, Chapman AJ, Goree A, Jonsson S, Briles D, Baughn RE. Natural and vaccine-related immunity to Streptococcus pneumoniae. *J Infect Dis*. 1986 Aug;154(2):245-56. DOI:10.1093/infdis/154.2.245. PMID:3722865.

[462] Bardardottir E, Jonsson S, Jonsdottir I, Sigfusson A, Valdimarsson H. IgG subclass response and opsonization of Streptococcus pneumoniae after vaccination of healthy adults. *J Infect Dis*. 1990 Aug;162(2):482-8. DOI:10.1093/infdis/162.2.482. PMID:2373875.

[463] Schenkein JG, Park S, Nahm MH. Pneumococcal vaccination in older adults induces antibodies with low opsonic capacity and reduced antibody potency. *Vaccine*. 2008 Oct 9;26(43):5521-6. DOI:10.1016/j.vaccine.2008.07.071. Epub 2008 Aug 13. PMID:18706464. PMCID:PMC2574975.

[464] Snape MD, Kelly DF, Green B, Moxon ER, Borrow R, Pollard AJ. Lack of serum bactericidal activity in preschool children two years after a single dose of serogroup C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Feb;24(2):128-31. PMID:15702040.

[465] Spoulou VI, Moschou CK, Tzanakaki G, Theodoridou MC. Conjugate vaccine-induced immunological priming is not protective against acute meningococcal C infection. *Vaccine*. 2007 Oct 10;25(41):7012-3. Epub 2007 Aug 1. PMID: 17707961. DOI:10.1016/j.vaccine.2007.07.024.

[466] Swartley JS, Marfin AA, Edupuganti S, Liu LJ, Cieslak P, Perkins B, Wenger JD, Stephens DS. Capsule switching of Neisseria meningitidis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Jan 7;94(1):271-6. PMID:8990198. PMCID:PMC19312.

[467] Diggle MA, Clarke SC. Increased genetic diversity of Neisseria meningitidis isolates after the introduction of meningococcal serogroup C polysaccharide conjugate vaccines. *J Clin Microbiol*. 2005 Sep;43(9):4649-53. PMID:16145121. PMCID:PMC1234051.

[468] Neue konjugat-impfstoffe Prevenar und Meningitec. *Arznei-telegram* 2001 Apr 6;32:38-9. http://www.arznei-telegramm.de/html/2001_04/0104038_01.html

[469] Snape MD, Kelly DF, Salt P, Green S, Snowden C, Diggle L, Borkowski A, Yu LM, Moxon ER, Pollard AJ. Serogroup C meningococcal glycoconjugate vaccine in adolescents: persistence of bactericidal antibodies and kinetics of the immune response to a booster vaccine more than 3 years after immunization. *Clin Infect Dis*. 2006 Dec 1;43(11):1387-94. Epub 2006 Oct 31. PMID:17083009.

[470] Levy C, Varon E, Bingen E, Lécuyer A, Boucherat M, Cohen R; Bacterial Meningitis Study Group. Pneumococcal meningitis in french children before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Feb;30(2):168-70. PMID:21298818.

[471] van Gils EJ, Veenhoven RH, Hak E, Rodenburg GD, Keijzers WC, Bogaert D, Trzcinski K, Bruin JP, van Alphen L, van der Ende A, Sanders EA. Pneumococcal conjugate vaccination and nasopharyngeal acquisition of pneumococcal serotype 19A strains. *JAMA*. 2010 Sep 8;304(10):1099-106. DOI:10.1001/jama.2010.1290. PMID:20823436.

[472] Pebody RG, Hellenbrand W, D'Ancona F, Ruutu P; European Union funded Pnc-EURO contributing group. Pneumococcal disease surveillance in Europe. *Euro Surveill*. 2006 Sep;11(9):171-8. PMID: 17075159.

[473] Hope J. Pneumonia jabs for pensioners to be scrapped 'as they don't work'. *Mail Online* 2011 may 31. http://www.dailymail.co.uk/health/article-1392594/Pneumonia-jabs-pensioners-scrapped-dont-work.html#ixzz1NuyUDXN5

[474] Wyres KL, Lambertsen LM, Croucher NJ, McGee L, von Gottberg A, Liñares J, Jacobs MR, Kristinsson KG, Beall BW, Klugman KP, Parkhill J, Hakenbeck R, Bentley SD, Brueggemann AB. Pneumococcal capsular switching: a historical perspective. *J Infect Dis*. 2013 Feb 1;207(3):439-49. DOI:10.1093/infdis/jis703. Epub 2012 Nov 21. PMID:23175765. PMCID:PMC3537446.

[475] Temime L, Boelle P-Y, Opatowski L, Guillemot D. Impact of Capsular Switch on Invasive Pneumococcal Disease Incidence in a Vaccinated Population. *PLoS One*. 2008 Sep 19;3(9):e3244. DOI: 10.1371/journal.pone.0003244. PMID:18802466. PMCID:PMC2531230.

[476] Long SS. Capsules, clones, and curious events: pneumococcus under fire from polysaccharide conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2005 Jul 1;41(1):30-4. Epub 2005 May 26. PMID:15937759. DOI:10.1086/430608.

[477] Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Mar;19(3):187-95. PMID:10749457.

[478] Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, Takala A, Käyhty H, Karma P, Kohberger R, Siber G, Mäkelä PH; Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Me*d. 2001 Feb 8;344(6):403-9. PMID:11172176. DOI: 10.1056/NEJM200102083440602.

[479] Pichon B, Ladhani SN, Slack MP, Segonds-Pichon A, Andrews NJ, Waight PA, Miller E, George R. Changes in molecular epidemiology of streptococcus pneumoniae causing meningitis following introduction of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *J Clin Microbiol*. 2013 Mar;51(3):820-7. DOI:10.1128/JCM.01917-12. Epub 2012 Dec 26. PMID:23269742. PMCID:PMC3592052.

[480] Shafinoori S, Ginocchio CC, Greenberg AJ, Yeoman E, Cheddie M, Rubin LG. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and the severity of winter influenza-like illnesses on invasive pneumococcal infections in children and adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Jan;24(1):10-6. PMID: 15665704.

[481] Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Oct;20(10):951-8. PMID:11642629.

[482] Choo S, Zhang Q, Seymour L, Akhtar S, Finn A. Primary and booster salivary antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants. *J Infect Dis*. 2000 Oct;182(4):1260-3. Epub 2000 Aug 31. PMID:10979930. DOI:10.1086/315834.

[483] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Pilishvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH, Schuchat A; Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003 May 1;348(18):1737-46. PMID:12724479. DOI:10.1056/NEJMoa022823.

[484] Korkeila M, Lehtonen H, Ahman H, Leroy O, Eskola J, Käyhty H. Salivary anti-capsular antibodies in infants and children immunised with Streptococcus pneumoniae capsular polysaccharides conjugated to diphtheria or tetanus toxoid. *Vaccine*. 2000 Jan 18;18(13):1218-26. PMID:10649623.DOI:10.1016/S0264-410X(99)00393-X.

[485] Eskola J, Ward J, Dagan R, Goldblatt D, Zepp F, Siegrist CA. Combined vaccination of Haemophilus influenzae type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet*. 1999 Dec 11;354(9195):2063-8. PMID:10636384.DOI:10.1016/S0140-6736(99)04377-9.

[486] Mackowiak PA. Pathophysiology and management of fever--we know less than we should. *J Support Oncol*. 2006 Jan;4(1):21-2. PMID:16444848.

[487] Crocetti M, Serwint J. Fever. Johns Hopkins Harriet Lane Continuity Clinic Curriculum 2010. http://www.hopkinsilc.org/modules/6_99/printer99.pdf

[488] Vitek CR, Wharton M. Diphtheria in the former Soviet Union: reemergence of a pandemic disease. *Emerg Infect Dis*. 1998 Oct-Dec;4(4):539-50. PMID:9866730. PMCID:PMC2640235.

[489] Kauppi-Korkeila M, Saarinen L, Eskola J, Käyhty H. Subclass distribution of IgA antibodies in saliva and serum after immunization with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *Clin Exp Immunol*. 1998 Feb;111(2):237-42. PMID:9486387. PMCID:PMC1904911. DOI:10.1046/j.1365-2249.1998.00501.x.

[490] van Alphen L, Eijk P, Käyhty H, van Marle J, Dankert J. Antibodies to Haemophilus influenzae type b polysaccharide affect bacterial adherence and multiplication. *Infect Immun*. 1996 Mar;64(3):995-1001. PMID:8641812. PMCID:PMC173868.

[491] Blumenthal I. Fever--concepts old and new. *J R Soc Med*. 1997 Jul;90(7):391-4. PMID:9290421. PMCID:PMC1296384.

[492] D'Souza RM, D'Souza R. Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD001479. PMID:11869601. DOI:10.1002/14651858.CD001479.

[493] D'Souza RM, D'Souza R. Vitamin A for the treatment of children with measles--a systematic review. *J Trop Pediatr*. 2002 Dec;48(6):323-7. PMID:12521271. DOI:10.1093/tropej/48.6.323.

[494] Huiming Y, Chaomin W, Meng M. Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD001479. PMID:16235283. DOI:10.1002/14651858.CD001479.pub2.

[495] Public Health England. Measles notifications and deaths in England and Wales, 1940-2008. Last reviewed: 13 April 2010. http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1195733835814

[496] Miller E. Rubella reinfection. *Arch Dis Child*. 1990 Aug;65(8):820-1. PMID:2205157. PMCID:PMC1792500.

[497] Horstmann DM, Liebhaber H, Le Bouvier GL, Rosenberg DA, Halstead SB. Rubella: reinfection of vaccinated and naturally immune persons exposed in an epidemic. *N Engl J Med*. 1970 Oct 8;283(15):771-8. PMID:5456233. DOI:10.1056/NEJM197010082831501.

[498] van Gils EJ, Veenhoven RH, Hak E, Rodenburg GD, Bogaert D, Ijzerman EP, Bruin JP, van Alphen L, Sanders EA. Effect of reduced-dose schedules with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal pneumococcal carriage in children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Jul 8;302(2):159-67. DOI:10.1001/jama.2009.975. PMID:19584345.

[499] Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson O, Mendelman PM, Bohidar N, Yagupsky P. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis*. 1996 Dec;174(6):1271-8. DOI:10.1093/infdis/174.6.1271. PMID:8940218

[500] Kauppi M, Eskola J, Käyhty H. Anti-capsular polysaccharide antibody concentrations in saliva after immunization with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Apr;14(4):286-94. PMID:7603810

[501] Murphy TV, Pastor P, Medley F, Osterholm MT, Granoff DM. Decreased Haemophilus colonization in children vaccinated with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *J Pediatr*. 1993 Apr;122(4):517-23. PMID:8463894

[502] Mohle-Boetani JC, Ajello G, Breneman E, Deaver KA, Harvey C, Plikaytis BD, Farley MM, Stephens DS, Wenger JD. Carriage of Haemophilus influenzae type b in children after widespread vaccination with conjugate Haemophilus influenzae type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1993 Jul;12(7):589-93. PMID:8346003

[503] Takala AK, Eskola J, Leinonen M, Käyhty H, Nissinen A, Pekkanen E, Mäkelä PH. Reduction of oropharyngeal carriage of Haemophilus influenzae type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 1991 Nov;164(5):982-6. PMID:1940479. DOI:10.1093/infdis/164.5.982.

[504] Takala AK, Santosham M, Almeido-Hill J, Wolff M, Newcomer W, Reid R, Käyhty H, Esko E, Mäkelä PH. Vaccination with Haemophilus influenzae type b meningococcal protein conjugate vaccine reduces

oropharyngeal carriage of Haemophilus influenzae type b among American Indian children. *Pediatr Infect Dis J*. 1993 Jul;12(7):593-9. PMID:8346004.

[505] Barbour ML, Mayon-White RT, Coles C, Crook DW, Moxon ER. The impact of conjugate vaccine on carriage of Haemophilus influenzae type b. *J Infect Dis*. 1995 Jan;171(1):93-8. PMID:7798687.

[506] Chang TW, DesRosiers S, Weinstein L. Clinical and serologic studies of an outbreak of rubella in a vaccinated population. *N Engl J Med*. 1970 Jul 30;283(5):246-8. PMID:5424733. DOI:10.1056/NEJM197007302830507.

[507] Tomljenovic L. The vaccination policy and the Code of Practice of the Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI): are they at odds? The Health Hazards of Disease Prevention . Proceedings of : British Society of Ecological Medicine March 2011 Scientific Conference. http://www.ecomed.org.uk/wp-content/uploads/2011/09/3-tomljenovic.pdf

[508] Ternavasio-de la Vega HG, Boronat M, Ojeda A, García-Delgado Y, Angel-Moreno A, Carranza-Rodríguez C, Bellini R, Francès A, Nóvoa FJ, Pérez-Arellano JL. Mumps orchitis in the post-vaccine era (1967-2009): a single-center series of 67 patients and review of clinical outcome and trends. *Medicine (Baltimore).* 2010 Mar;89(2):96-116. DOI:10.1097/MD.0b013e3181d63191. PMID:20517181.

[509] Castilla J, García Cenoz M, Arriazu M, Fernández-Alonso M, Martínez-Artola V, Etxeberria J, Irisarri F, Barricarte A. Effectiveness of Jeryl Lynn-containing vaccine in Spanish children. *Vaccine*. 2009 Mar 26;27(15):2089-93. DOI:10.1016/j.vaccine.2009.02.001. Epub 2009 Feb 12. PMID:19356610.

[510] Tae BS, Ham BK, Kim JH, Park JY, Bae JH. Clinical features of mumps orchitis in vaccinated postpubertal males: a single-center series of 62 patients. *Korean J Urol*. 2012 Dec;53(12):865-9. PMID:23301132. DOI:10.4111/kju.2012.53.12.865. Epub 2012 Dec 20. PMCID:PMC3531641.

[511] Rubin SA, Link MA, Sauder CJ, Zhang C, Ngo L, Rima BK, Duprex WP. Recent mumps outbreaks in vaccinated populations: no evidence of immune escape. *J Virol*. 2012 Jan;86(1):615-20. DOI: 10.1128/JVI.06125-11. Epub 2011 Nov 9. PMID:22072778. PMCID:PMC3255929.

[512] Yung CF, Andrews N, Bukasa A, Brown KE, Ramsay M. Mumps complications and effects of mumps vaccination, England and Wales, 2002-2006. *Emerg Infect Dis*. 2011 Apr;17(4):661-7; quiz 766. DOI:10.3201/eid1704.101461. PMID:21470456. PMCID:PMC3377415.

[513] Cheong AT, Tong SF, Khoo EM. How useful is a history of rubella vaccination for determination of disease susceptibility? A cross-sectional study at a public funded health clinic in Malaysia. *BMC Fam Pract.* 2013 Jan 31;14:19. doi: 10.1186/1471-2296-14-19. PMID:23368977. PMCID:PMC3564688.

[514] Antona D, Lévy-Bruhl D, Baudon C, Freymuth F, Lamy M, Maine C, Floret D, Parent du Chatelet I. Measles elimination efforts and 2008-2011 outbreak, France. *Emerg Infect Dis*. 2013 Mar;19(3):357-64.DOI:10.3201/eid1903.121360. PMID:23618523. PMCID:PMC3647670.

[515] Výročná správa národných referenčných centier zriadených na báze RÚVZ v SR a ÚVZ SR za rok 2012. Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky, Trnavská cesta 52, P.O.Box 45, 826 45 Bratislava. http://www.uvzsr.sk/docs/vs/vyrocna_sprava_NRC_2012.pdf

[516] Collier RJ. Diphtheria toxin: mode of action and structure. *Bacteriol Rev*. 1975 Mar;39(1):54-85. PMID:164179. PMCID:PMC413884.

[517] FDA/CBER. Tripedia Product Approval Information. Product information as of December 2005. 268.3105097. AHFS Category: 80:08. Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed. Tripedia® . Manufactured by Sanofi Pasteur Inc. http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm101580.pdf

[518] Tuyen JM, Bisgard K. CDC Pertussis Guide. Ch.10 – Community Settings. Revised April 2000. http://www.cdc.gov/pertussis/outbreaks/guide/downloads/chapter-10.pdf

[519] Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, Reef S, Phillips L. Measles, mumps, and rubella--vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1998 May 22;47(RR-8):1-57. PMID:9639369.

[520] Neil Z. Miller. Vaccine Safety Manual. New Atlantean Press, 2008. ISBN: 978-1-881217-35-0.

[521] Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation. Chapter 20. Tetanus. http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf

[522] Cherry JD. Epidemiological, clinical, and laboratory aspects of pertussis in adults. *Clin Infect Dis*. 1999 Jun;28 Suppl 2:S112-7. PMID:10447028. DOI: 10.1086/515058.

[523] Afari EA, Kamiya Y, Nkrumah FK, Dunyo SK, Akpedonu P, Kamiya H, Fukai F. Randomized controlled trial of acellular diphtheria, pertussis and tetanus vaccines in southern Ghana. *Ann Trop Paediatr*. 1996 Mar;16(1):39-48. PMID:8787364.

[524] Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation. Chapter 14. Mumps

[525] Fair E, Murphy TV, Golaz A, Wharton M. Philosophic objection to vaccination as a risk for tetanus among children younger than 15 years. *Pediatrics*. 2002 Jan;109(1):E2. PMID:11773570. DOI:10.1542/peds.109.1.e2.

[526] Dittmann S, Wharton M, Vitek C, Ciotti M, Galazka A, Guichard S, Hardy I, Kartoglu U, Koyama S, Kreysler J, Martin B, Mercer D, Rønne T, Roure C, Steinglass R, Strebel P, Sutter R, Trostle M. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the Former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. *J Infect Dis*. 2000 Feb;181 Suppl 1:S10-22. PMID:10657185. DOI:10.1086/315534. http://jid.oxfordjournals.org/content/181/Supplement_1/S10.long

[527] Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation. Chapter 9: Hepatitis B.

[528] Krekulová L, Řehák V. Virové hepatitidy. Triton Books 2002. ISBN 80-7254-218-4.

[529] Helcl J et al. Podklady pro strategii očkování proti virové hepatitidě typu B v ČR. Závěrečná zpráva o řešení grantu interní grantové agentury MZ ČR. SZÚ. Reg.č.: E/2478-1

[530] Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, Mendy M, Dumpis U, Collinson A, Hall A. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *BMJ*. 2002 Sep 14;325(7364):569. PMID:12228132. PMCID:PMC124550.

[531] Street AC, Weddle TZ, Thomann WR, Lundberg EW, Jackson GW, Hamilton JD. Persistence of antibody in healthcare workers vaccinated against hepatitis B. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1990 Oct;11(10):525-30. PMID:2146315

[532] Mendy M, Peterson I, Hossin S, Peto T, Jobarteh ML, Jeng-Barry A, Sidibeh M, Jatta A, Moore SE, Hall AJ, Whittle H. Observational study of vaccine efficacy 24 years after the start of hepatitis B vaccination in two Gambian villages: no need for a booster dose. *PLoS One*. 2013;8(3):e58029. DOI:10.1371/journal.pone.0058029. Epub 2013 Mar 22. PMID:23533578. PMCID:PMC3606345.

[533] Mayorga Pérez O, Herzog C, Zellmeyer M, Loáisiga A, Frösner G, Egger M. Efficacy of virosome hepatitis A vaccine in young children in Nicaragua: randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis*. 2003 Sep 1;188(5):671-7. Epub 2003 Aug 11. PMID: 12934183.

[534] Arnal JM, Frisas O, Garuz R, Antoñanzas F. Cost effectiveness of hepatitis A virus immunisation in Spain. *Pharmacoeconomics*. 1997 Sep;12(3):361-73. PMID: 10170461

[535] Clemens R, Safary A, Hepburn A, Roche C, Stanbury WJ, André FE. Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect Dis*. 1995 Mar;171 Suppl 1:S44-9. PMID: 7876648.

[536] Totos G, Gizaris V, Papaevangelou G. Hepatitis A vaccine: persistence of antibodies 5 years after the first vaccination. *Vaccine*. 1997 Aug;15(11):1252-3. PMID: 9286052.

[537] Van Herck K, Van Damme P. Inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies: follow-up and estimates of long-term persistence. *J Med Virol*. 2001 Jan;63(1):1-7. PMID: 11130881.

[538] Lee WT, Chang MH, Lee CY, Chen DS, Safary A, Andre FE. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in healthy children: two years' follow-up. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1995 Sep-Oct;36(5):331-5. PMID: 8607357.

[539] Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F, Safary A, D'Hondt E, Delem A. Inactivated hepatitis A vaccine: long-term antibody persistence. *Vaccine*. 1997 Apr-May;15(6-7):612-5. PMID: 9178459.

[540] Chan CY, Lee SD, Yu MI, Wang YJ, Chang FY, Lo KJ. Long-term follow-up of hepatitis A vaccination in children. *Vaccine*. 1999 Jan 28;17(4):369-72. PMID: 9987176.

[541] Van Herck K, Leroux-Roels G, Van Damme P, Srinivasa K, HoBundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutzet B. Ten-year antibody persistence induced by hepatitis A and B vaccine (Twinrix) in adults. *Travel Med Infect Dis*. 2007 May;5(3):171-5. Epub 2006 Sep 20. PMID: 17448944

[542] Chlíbek R, Smetana J, Sindelár R, Cecetková B, Prymula R, Kohl I. [Immunogenicity of vaccines against viral hepatitis A and B in the population above 40 years of age -- impact of risk factors] *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2007 Aug;56(3):119-28. PMID: 17900060.

[543] Ashur Y, Adler R, Rowe M, Shouval D. Comparison of immunogenicity of two hepatitis A vaccines--VAQTA and HAVRIX--in young adults. Vaccine. 1999 May 4;17(18):2290-6. PMID: 10403597.

[544] Kurugöl Z, Mutlubaş F, Ozacar T. A two-dose schedule for combined hepatitis A and B vaccination in children aged 6-15 years. *Vaccine*. 2005 Apr 22;23(22):2876-80. PMID: 15780736.

[545] Duval B, Gîlca V, Boulianne N, Deceuninck G, Rochette L, De Serres G. Immunogenicity of two paediatric doses of monovalent hepatitis B or combined hepatitis A and B vaccine in 8-10-year-old children. *Vaccine*. 2005 Jul 1;23(31):4082-7. Epub 2004 Aug 9. PMID: 15963363

[546] Roberton D, Marshall H, Nolan TM, Sokal E, Díez-Domingo J, Flodmark CE, Rombo L, Lewald G, Flor Jde L, Casanovas JM, Verdaguer J, Marés J, Esso DV, Dieussaert I, Stoffel M. Reactogenicity and immunogenicity profile of a two-dose combined hepatitis A and B vaccine in 1-11-year-old children. *Vaccine*. 2005 Oct 17;23(43):5099-105. PMID: 16055231

[547] Beran J, Kervyn D, Wertzova V, Hobzova L, Tichy P, Kuriyakose S, Leyssen M, Jacquet JM. Comparison of long-term (10 years) immunogenicity of two- and three-dose regimens of a combined hepatitis A and B vaccine in adolescents. *Vaccine*. 2010 Aug 23;28(37):5993-7. Epub 2010 Jul 15. PMID: 20637766

[548] Orr N, Klement E, Gillis D, Sela T, Kayouf R, Derazne E, Grotto I, Balicer R, Huerta M, Aviram L, Ambar R, Epstein Y, Heled Y, Cohen D. Long-term immunity in young adults after a single dose of inactivated Hepatitis A vaccines. *Vaccine*. 2006 May 15;24(20):4328-32. Epub 2006 Mar 20. PMID: 16581163

[549] Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R, Miller W, Shouval D, Wiens B, Calandra G, et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med*. 1992 Aug 13;327(7):453-7. PMID: 1320740.

[550] Mayorga Pérez O, Herzog C, Zellmeyer M, Loáisiga A, Frösner G, Egger M. Efficacy of virosome hepatitis A vaccine in young children in Nicaragua: randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis*. 2003 Sep 1;188(5):671-7. Epub 2003 Aug 11. PMID: 12934183.

[551] Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T, Adamo B, Tosti ME, Lettieri G, Esposito C, Buonocore S, Pierri P, Mele A. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet*. 1999 Apr 3;353(9159):1136-9. PMID: 10209977.

[552] Baur H, Staub H. Therapy of hepatitis with infusions of ascorbic acid; comparison with other forms of therapy. *Schweiz Med Wochenschr*. 1954 May 22;84(21):595-7. PMID:13168326.

[553] Kirchmair H, Kirsch B. Treatment of epidemic hepatitis in children with high dosage ascorbic acid. *Med Monatsschr*. 1957 Jun;11(6):353-7. PMID:13451115.

[554] Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation. Chapter 8: Hepatitis A.

[555] Daniels D, Grytdal S, Wasley A; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis - United States, 2007. *MMWR Surveill Summ*. 2009 May 22;58(3):1-27. PMID:19478727.

[556] Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": a rough guide. *Clin Infect Dis*. 2011 Apr 1;52(7):911-6. doi: 10.1093/cid/cir007. PMID:21427399.

[557] Chakrabarti D, Wang Y, Wang Ch, Leskovec J, Faloutsos Ch. Epidemic Thresholds in Real Networks. *ACM Transactions on Information and System Security* 2008;10(4):13:1.

[558] Fattom A, Cho YH, Chu C, Fuller S, Fries L, Naso R. Epitopic overload at the site of injection may result in suppression of the immune response to combined capsular polysaccharide conjugate vaccines. *Vaccine*. 1999 Jan;17(2):126-33. PMID:9987146.

[559] Green MS, Cohen D, Lerman Y, Sjogren M, Binn LN, Zur S, Slepon R, Robin G, Hoke C, Bancroft W, et al. Depression of the immune response to an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with immune globulin. *J Infect Dis*. 1993 Sep;168(3):740-3. PMID:8394864.

[560] Baba K, Yabuuchi H, Okuni H, Harima R, Minekawa Y, Taniuchi M, Otsuka T, Takahashi M, Okuno Y. Rubella epidemic in an institution: protective value of live rubella vaccine and serological behavior of vaccinated, revaccinated and naturally immune groups. *Biken J*. 1978 Mar;21(1):25-31. PMID:666723.

[561] Lacková B. Čierny kašeľ - návrat legendy. 2009 apr 23. http://www.gsk.sk/novinka_23042009_01.html

[562] FDA study helps provide an understanding of rising rates of whooping cough and response to vaccination. FDA News Release. 2013 Nov 27. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm376937.htm

[563] Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jan 14;111(2):787-92. DOI:10.1073/pnas.1314688110. Epub 2013 Nov 25. PMID:24277828. PMCID: PMC3896208

[564] National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on Mumps Vaccine. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep*. 2007 Aug 1;33(ACS-8):1-10. PMID:17847161

[565] The 20th Century Mortality Files, 1901-2000. Reference tables. Number of deaths by sex, age group and underlying cause, 2011. Office for National Statistics. http://www.ons.gov.uk/ons/publications/re-reference-tables.html?edition=tcm%3A77-215593

[566] The 21st Century Mortality Files, 2001-2010. Reference tables. Deaths Dataset. http://www.ons.gov.uk/ons/publications/re-reference-tables.html?edition=tcm%3A77-238411

[567] McLean H, Redd S, Abernathy E, Icenogle J, Wallace G. VPD Surveillance Manual, 5th Edition, 2012 . Chapter 14: Rubella . *CDC/NCIRD*. http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt14-rubella.pdf

[568] Dontigny L, Arsenault MY, Martel MJ. Rubella in Pregnancy . SOGC Clinical Practice Guidelines No. 203, February 2008 . http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/guiJOGC203CPG0802.pdf

[569] Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK, Anderson MJ, Pattison JR. Outcome of asymptomatic infection with rubella virus during pregnancy. *J Hyg (Lond)*. 1981 Oct;87(2):147-54. PMID:7288170. PMCID:PMC2134037

[570] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Diphtheria, Tetanus, & Acellular Pertussis (dTpa), injection, 0.5 mL, Boostrix®. GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd. PSD 6-4 2011-07. http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-dtpa-july11

[571] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Pertussis vaccine-acellular combined with diphtheria and tetanus toxoids (Adsorbed), 0.5 mL, Adacel® - November 2011 PSD 2011-11. http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-pertussis-nov11

[572] Trollfors B, Taranger J, Lagergård T, Sundh V, Bryla DA, Schneerson R, Robbins JB. Immunization of children with pertussis toxoid decreases spread of pertussis within the family. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Mar;17(3):196-9. PMID:9535245.

[573] Cherry JD. Comparative efficacy of acellular pertussis vaccines: an analysis of recent trials. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 Apr;16(4 Suppl):S90-6. PMID:9109163.

[574] Thierry-Carstensen B, Dalby T, Stevner MA, Robbins JB, Schneerson R, Trollfors B. Experience with monocomponent acellular pertussis combination vaccines for infants, children, adolescents and adults--a review of safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness studies and 15 years of field experience. *Vaccine*. 2013 Oct 25;31(45):5178-91. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.034. Epub 2013 Aug 28. PMID:23994021

[575] Taranger J, Trollfors B, Bergfors E, Knutsson N, Sundh V, Lagergård T, Lind-Brandberg L, Zackrisson G, White J, Cicirello H, Fusco J, Robbins JB. Mass vaccination of children with pertussis toxoid--decreased incidence in both vaccinated and nonvaccinated persons. *Clin Infect Dis*. 2001 Oct 1;33(7):1004-10. Epub 2001 Aug 22. PMID:11528572.

[602] Immunisation against infectious disease - The Green Book. Ed: Salisbury D, Ramsay M, Noakes K. Department of Health . Complete edition, updated: Nov 2013. ISBN-10 0-11-322528-8 . ISBN-13 978-0-11-322528-6 . https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/255112/Green_Book_updated_041113.pdf

[603] Nicoara C, Zäch K, Trachsel D, Germann D, Matter L. Decay of passively acquired maternal antibodies against measles, mumps, and rubella viruses. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1999 Nov;6(6):868-71. PMID:10548578. PMCID:PMC95790

[604] Mossong J, Nokes DJ, Edmunds WJ, Cox MJ, Ratnam S, Muller CP. Modeling the impact of subclinical measles transmission in vaccinated populations with waning immunity. *Am J Epidemiol*. 1999 Dec 1;150(11):1238-49. PMID:10588085

[605] Shasby DM, Shope TC, Downs H, Herrmann KL, Polkowski J. Epidemic measles in a highly vaccinated population. *N Engl J Med*. 1977 Mar 17;296(11):585-9. PMID:65732

[606] Nkowane BM, Bart SW, Orenstein WA, Baltier M. Measles outbreak in a vaccinated school population: epidemiology, chains of transmission and the role of vaccine failures. *Am J Public Health*. 1987 Apr;77(4):434-8. PMID:3826461. PMCID:PMC1646939

[607] Pedersen IR, Mordhorst CH, Glikmann G, von Magnus H. Subclinical measles infection in vaccinated seropositive individuals in arctic Greenland. *Vaccine*. 1989 Aug;7(4):345-8. PMID:2815970.

[608] Etchart N, Wild F, Kaiserlian D. Mucosal and systemic immune responses to measles virus haemagglutinin in mice immunized with a recombinant vaccinia virus. *J Gen Virol*. 1996 Oct;77 (Pt 10):2471-8. PMID:8887480. doi: 10.1099/0022-1317-77-10-2471

[609] Neutra MR, Kozlowski PA. Mucosal vaccines: the promise and the challenge. *Nat Rev Immunol*. 2006 Feb;6(2):148-58. PMID:16491139. doi:10.1038/nri1777

[610] Ogra PL. Mucosal immunity: some historical perspective on host-pathogen interactions and implications for mucosal vaccines. *Immunol Cell Biol*. 2003 Feb;81(1):23-33. PMID:12534943. doi:10.1046/j.0818-9641.2002.01142.x

[611] Fennelly GJ, Khan SA, Abadi MA, Wild TF, Bloom BR. Mucosal DNA vaccine immunization against measles with a highly attenuated Shigella flexneri vector. *J Immunol*. 1999 Feb 1;162(3):1603-10. PMID:9973419

[612] Halsey NA. Increased mortality after high titer measles vaccines: too much of a good thing. *Pediatr Infect Dis J*. 1993 Jun;12(6):462-5. PMID:8345977

[613] Chandra RK. Reduced secretory antibody response to live attenuated measles and poliovirus vaccines in malnourished children. *Br Med J*. 1975 Jun 14;2(5971):583-5. PMID:1131622. PMCID:PMC1673535

[614] Plotkin SA. Vaccines: correlates of vaccine-induced immunity. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 1;47(3):401-9. doi: 10.1086/589862. PMID:18558875

[615] Lisse I, Samb B, Whittle H, Jensen H, Soumare M, Simondon F, Aaby P. Acute and long-term changes in T-lymphocyte subsets in response to clinical and subclinical measles. A community study from rural Senegal. *Scand J Infect Dis*. 1998;30(1):17-21. PMID:9670353.

[616] Damien B, Huiss S, Schneider F, Muller CP. Estimated susceptibility to asymptomatic secondary immune response against measles in late convalescent and vaccinated persons. *J Med Virol*. 1998 Sep;56(1):85-90. PMID:9700638. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9071(199809)56:1<85::AID-JMV14>3.0.CO;2-V

[617] Wu T, Wang SL, Xiang YZ. [Study on the subclinical infection of the recipients of measles vaccine]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 1996 Apr;17(2):70-2. PMID:8758397

[636] Year Book Australia, 1977-2012. Australian Bureau of Statistics, Canberra

[637] Partridge JW, Flewett TH, Whitehead JE. Congenital rubella affecting an infant whose mother had rubella antibodies before conception. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Jan 17;282(6259):187-8. PMID:6779942. PMCID:PMC1503955

[638] Strebel PM, Henao-Restrepo AM, Hoekstra E, Olive JM, Papania MJ, Cochi SL. Global measles elimination efforts: the significance of measles elimination in the United States. J Infect Dis. 2004 May 1;189 Suppl 1:S251-7. PMID:15106119

[639] The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO. Measles: A strategic framework for the elimination of measles in the European Region. Copenhagen 1999, EUR/ICP/CMDS 01 01 05, E68405.

[640] WHO. Global Measles and Rubella Strategic Plan 2012-2020. ISBN 978-92-4-150339-6.

[641] Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, Goudiaby A. Measles and atopy in Guinea-Bissau. Lancet. 1996 Jun 29;347(9018):1792-6. PMID:8667923

[642] Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. Lancet. 1999 May 1;353(9163):1485-8. PMID:10232315

[643] Rønne T. Measles virus infection without rash in childhood is related to disease in adult life. Lancet. 1985 Jan 5;1(8419):1-5. PMID:2856946

[644] Robbins JB, Schneerson R, Keith JM, Miller MA, Kubler-Kielb J, Trollfors B. Pertussis vaccine: a critique. Pediatr Infect Dis J. 2009 Mar;28(3):237-41. doi: 10.1097/INF.0b013e31818a8958. PMID:19165133. PMCID: PMC3128455

[645] CDC: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (The Pink Book). Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015. Chapter 7 – Diphtheria.

[646] Lo BM, Taylor JP et al. Diphtheria. *Medscape*, WebMD LLC.Updated Dec. 11, 2013. http://emedicine.medscape.com/article/782051

[647] Wagner KS, White JM, Lucenko I, Mercer D, Crowcroft NS, Neal S, Efstratiou A; Diphtheria Surveillance Network. Diphtheria in the postepidemic period, Europe, 2000-2009. *Emerg Infect Dis*. 2012 Feb;18(2):217-25. doi: 10.3201/eid1802.110987. PMID:22304732. PMCID: PMC3310452

[648] Robbins JB, Schneerson R, Trollfors B, Sato H, Sato Y, Rappuoli R, Keith JM. The diphtheria and pertussis components of diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine should be genetically inactivated mutant toxins. *J Infect Dis*. 2005 Jan 1;191(1):81-8. PMID:15593007

[649] Schneerson R, Robbins JB, Taranger J, Lagergård T, Trollfors B. A toxoid vaccine for pertussis as well as diphtheria? Lessons to be relearned. *Lancet*. 1996 Nov 9;348(9037):1289-92. PMID:8909384

[650] Aldo Poiani. Pragmatic Evolution: Applications of Evolutionary Theory. Cambridge University Press, 2011. ISBN: 9780521760553

[651] Mattos-Guaraldi AL, Moreira LO, Damasco PV, Hirata Júnior R. Diphtheria remains a threat to health in the developing world--an overview. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003 Dec;98(8):987-93. PMID:15049077

[652] Alfred S. Evans, Philip S. Brachman. Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control. Springer, 2013. ISBN 978-0-387-09843-2

[653] Francis, T. Jr. et al.: Evaluation Of 1954 Field Trial Of Poliomyelitis Vaccine. S A Med J. 1955 May 7;447-452.

[654] Poliomyelitis Vaccines. Lancet. 1953 Apr 18;1(6764):777-8. PMID:13036165

[674] Výročná správa národných referenčných centier zriadených na báze RÚVZ v SR a ÚVZ SR za rok 2017. Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky, Trnavská cesta 52, P.O.Box 45, 826 45 Bratislava. http://www.uvzsr.sk/docs/vs/vyrocna_sprava_NRC_2017.pdf

[675] Výročná správa národných referenčných centier zriadených na báze RÚVZ v SR a ÚVZ SR za rok 2018. Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky, Trnavská cesta 52, P.O.Box 45, 826 45 Bratislava. http://www.uvzsr.sk/docs/vs/vyrocna_sprava_NRC_2018.pdf

[676] European Centre for Disease Prevention and Control. Ongoing outbreak of measles in Romania, risk of spread and epidemiological situation in EU/EEA countries – 3 March 2017, Stockholm. 27-02-2017-RRA. ECDC; 2017. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/27-02-2017-RRA-Measles-Romania,%20European%20Union%20countries.pdf#page=2&zoom=auto,-137,241

[677] Mediji lažu djeca u Rumunjskoj umrla od gladi i teških bolesti a ne od ospica. Promise.hr, 17. ožujka 2017

[678] Fiebelkorn AP, Coleman LA, Belongia EA, Freeman SK, York D, Bi D, Kulkarni A, Audet S, Mercader S, McGrew M, Hickman CJ, Bellini WJ, Shivakoti R, Griffin DE, Beeler J. Measles Virus Neutralizing Antibody Response, Cell-Mediated Immunity, and Immunoglobulin G Antibody Avidity Before and After Receipt of a Third Dose of Measles, Mumps, and Rubella Vaccine in Young Adults. J Infect Dis. 2016 Apr 1;213(7):1115-23. doi: 10.1093/infdis/jiv555. PMID: 26597262. PMCID: PMC5729920

Tabuľka - zhrnutie možností jednotlivých vakcín pri zabezpečení kolektívnej imunity

vakcína	*Môže vakcína zabezpečiť kolektívnu imunitu? Podľa kritérií:*								*výsledok*
	povahy ochorenia	princípu činnosti vakcíny	povahy imunitnej odozvy po očkovaní	ekvivalentnej kvality imunitnej odozvy po očkovaní	klinickej účinnosti vakcíny	predpokladu prevent. účinnosti	trvania účinku vakcíny	zaočkovanosti	
BCG dosiaľ	√	—	—	?	—	—	—	?	nemôže
BCG aktuálne	√	—	—	?	—	—	—	—	nemôže
tetanus dosiaľ	—	—	—	√	?	—	√	?	nemôže
tetanus aktuálne	—	—	—	√	?	—	√	√	nemôže
záškrt dosiaľ	√	—	—	?	—	—	—	?	nemôže
záškrt aktuálne	√	—	—	?	—	—	√	√	nemôže
čierny kašeľ dosiaľ (cel.)	√	—	√	?	—	—	—	?	nemôže
čierny kašeľ aktuál. (acel.)	√	?	?	—	—	—	—	√	nemôže
polio dosiaľ (OPV)	√	—	√	√	?	√	?	—	nemôže
polio aktuálne (IPV)	√	√	—	?	?	—	—	√	nemôže
hepatitída B dosiaľ	√	√	√	?	?	√	—	—	nemôže
hepatitída B aktuálne	√	√	√	?	?	√	—	—	nemôže
osýpky dosiaľ	√	√	?	—	—	?	—	—	nemôže
osýpky aktuálne	√	√	?	—	—	?	—	√	nemôže
mumps dosiaľ	√	√	?	?	—	?	—	—	nemôže
mumps aktuálne	√	√	?	?	—	?	—	√	nemôže
rubeola dosiaľ	√	√	?	?	—	—	—	—	nemôže
rubeola aktuálne	√	√	?	?	—	—	—	√	nemôže
hemofilus B dosiaľ	√	√	?	—	—	?	—	—	nemôže
hemofilus B aktuálne	√	√	?	—	—	?	—	√	nemôže
pneumokoky dosiaľ	√	√	?	—	—	?	—	—	nemôže
pneumokoky aktuálne	√	√	?	—	—	?	—	√	nemôže
meningokoky dosiaľ	√	√	?	—	—	?	—	—	nemôže
meningokoky aktuálne	√	√	?	—	—	?	—	—	nemôže

Vysvetlivky

riadok ***dosiaľ*** reprezentuje doterajší spôsob použitia s doterajšou vakcínou, čiže vypovedá o súčasnom stave populácie

riadok ***aktuálne*** reprezentuje súčasný spôsob použitia a aktuálnu vakcínu, čiže vypovedá o stave dosiahnuteľnom v ďalekej budúcnosti ak sa zachová súčasný režim, inými slovami, vypovedá o možnostiach súčasného očkovania, navodiť raz kolektívnu imunitu

povaha ochorenia - odráža napr. spôsob šírenia ochorenia; kolektívna imunita je možná len vtedy, ak sa ochorenie šíri vyslovene len z človeka na človeka

princíp činnosti vakcíny - čo vlastne vakcína vyvolá; kolektívna imunita je možná len vtedy, ak vakcína vyvolá odolnosť voči pôvodcovi ochorenia

povaha imunitnej odozvy po očkovaní - je imunitná odozva primeraná účelu likvidácie pôvodcu ochorenia? Napr. vytvára vakcína ten typ imunitnej odozvy, ktorý skutočne vedie k zabráneniu nákaze? Sú vytvorené protilátky schopné účinne zasiahnuť v mieste infekcie?

ekvivalentná kvalita imunitnej odozvy po očkovaní - je imunitná odozva po očkovaní ekvivalentnej kvality ako prirodzená imunitná odozva, napr. postihuje všetky kmene pôvodcu ochorenia ako prirodzená imunita?

klinická účinnosť vakcíny - preukázaná účinnosť v prevencii klinického ochorenia; ak je nízka, tak prevencia nákazlivosti bude zrejme ešte nižšia

predpoklad preventívnej účinnosti - dá sa predpokladať, že účinnosť v prevencii klinického ochorenia znamená aj účinnú prevenciu nakazenia/nákazlivosti?

trvanie účinku vakcíny - môže vakcína zabezpečiť odolnosť po väčšinu života resp. celý život pri uvažovanej schéme očkovania?

zaočkovanosť - je vakcínou pokrytá efektívna väčšina populácie?