
CEPIVA
in
CEPLJENJE
Ali so strahovi upravičeni?
ALEŠ PRAPROTNIK

CEPIVA *in* CEPLJENJE

Ali so strahovi upravičeni?

ALEŠ PRAPROTNIK

Aleš Praprotnik

CEPIVA in CEPLJENJE

Ali so strahovi upravičeni?

© Aleš Praprotnik, 2025

Vse pravice pridržane.

Slika na naslovnici:
Aktivirani makrofag, slikan z elektronskim mikroskopom (vir: Steve Gschmeissner/Science Photo Library/Alamy Stock Photo)

Slika na zadnji strani:
zgoraj: limfociti T, slikani z elektronskim mikroskopom (vir: ameriški Nacionalni inštitut za alergije in nalezljive bolezni; NIAID/Flickr)
spodaj: virusi influence A, slikani z elektronskim mikroskopom (vir: ameriški Nacionalni inštituti za zdravje; NIH/Flickr)

Strokovna recenzija:
dr. Teja Čelhar, mag. farm.
izr. prof. dr. Nataša Karas Kuželički, mag. farm.
izr. prof. dr. Janja Zupan, mag. farm.
prof. dr. Tomaž Bratkovič, mag. farm.
izr. prof. dr. Martina Gobec, mag. farm.
dr. Veronika Učakar, dr. med., specialistka epidemiologije
doc. dr. Nina Graselli Kmet, dr. med., specialistka infektologije in intenzivne medicine
doc. dr. Alenka Šmid, mag. farm.
asist. dr. Jasna Omersel, mag. farm.

Lektura: Mojca Blažej Cirej

Oblikovanje: Tanja Kaštrun

Izdala in založila: POST PRODUKCIJA, Mirjana Radičanin s.p.

Tisk: Didigatni tisk Primus

Naklada: 300 izvodov

Ljubljana 2025

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana
614.47
615.371.065
PRAPROTNIK, Aleš, 1979-
Cepiva in cepljenje : ali so strahovi upravičeni? / Aleš Praprotnik. - Ljubljana : Post produkcija, 2025
ISBN 978-961-96954-0-1
COBISS.SI-ID 229373187

KAZALO

PREDGOVOR 17
ZAHVALA 19

1 UVOD 21
Moja zgodba nasprotovanja cepljenju 21
Komu je knjiga namenjena in kako je strukturirana? 26
Literatura 29

PRVI DEL
O IMUNSKEM SISTEMU, DELOVANJU CEPIV IN ZNANSTVENIH DOKAZIH

2 NAŠ IMUNSKI SISTEM 33
Prirojeni imunski sistem 33
Pridobljeni imunski sistem 36
Literatura 42

3 DELOVANJE IN VRSTE CEPIV 43
Imunski odziv pri živih in mrtvih cepivih 43
Vrste cepiv 44
Živa oslabljena cepiva 45
Mrtva inaktivirana cepiva 45
Podenotna (subunit) cepiva 45
Toksoidi 46
Vektorska cepiva 46
mRNK cepiva 47
Literatura 48

4 ZGODOVINA CEPIV IN CEPLJENJA 49
Zgodovina cepiv in cepljenja 49
Cepiva in znanstvena metoda 58
Literatura 61

5 HIERARHIJA ZNANSTVENIH DOKAZOV 63
Znanstvena mnenja in pisma 64
Študije na živalih in na celičnih kulturah 64
Poročila o kliničnih primerih / serijah primerov 65
Presečne študije 65
Študije primerov in kontrol 66
Kohortne študije 67
Randomizirane nadzorovane študije 69
Sistematični pregledni članki in metaanalize 70
Model 6S in klinične smernice 71
Kolaboracija Cochrane 72
Literatura 74

DRUGI DEL
PRIKRIVANJE RESNICE O CEPIVIH

6 »NEDOLŽNA ŽRTEV DISKREDITACIJE« 79
Članek Andrewa Wakefielda in sodelavcev 79
Kaj piše v članku? 80
Odziv javnosti 81
Preiskava Splošnega zdravstvenega sveta (General Medical Council) 82
Preiskava komisije GMC 83
Primer otroka številka 2 86
Razsodba 88
Odkritja preiskovalnega novinarja Briana Deera 89
Pritožba Johna Walker-Smitha 91
Tožbe in življenje Andrewa Wakefielda 99
Literatura 102

7 »REGULATORJI PRIKRIVAJO RESNICO O CEPIVIH IN AVTIZMU« 105
»Pojav avtizma ima značilnosti epidemije« 107
Razširitve kriterijev avtizma in zakonske spremembe 107
Menjave diagnoz 109
Dostopnost do storitev za avtistične otroke in zavedanje staršev glede avtizma 109
»CDC je prikrival resnico o tem, da cepivo OMR povzroča avtizem« 110
Sprememba protokola raziskave 111

Podatki za izolirani avtizem 112
Zamenjava Thompsona pred uradno predstavitvijo študije 112
Hookerjeva študija 113
Ali cepiva povzročajo avtizem? 114
Seznami študij, ki naj bi 'dokazovali, da cepiva povzročajo ...' 114
Znanstvene študije, ki so po objavi Wakefieldovega članka raziskovale povezavo med cepivom OMR in avtizmom 120
Kaj povzroča avtizem? 122
Skupna obravnava zahtevkov za izplačilo državnih odškodnin za domnevno povzročeni avtizem (Autism Omnibus Proceedings) 124
Literatura 126

8 »ZASLUŽKI S PROIZVODNJO IN PRODAJO CEPIV SO OGROMNI« 132
GlaxoSmithKline (GSK) 133
Merck & Co./MSD 134
Sanofi 135
Pfizer 136
Literatura 139

9 »REGULATORJI IN FARMACEVTSKA PODJETJA SKRIVAJO KLINIČNE ŠTUDIJE O VARNOSTI CEPIV« 141
Ali škandali farmacevtske industrije pomenijo, da je večina znanstvenikov podkupljenih, njihove študije pa prirejene? 141
Ali informacijski listi dokazujejo, da cepiva niso varna? 143
Zaveze proizvajalcev po objavljanju študij 147
Ali nedostopnost do celotnih kliničnih študij pomeni, da cepiva, namenjena otrokom, niso varna? 152
Cepivo Hexacima 153
Cepiva Pneumovax 23, Synflorix, Prevenar 13 in Prevenar 20 155
Cepivo M-M-RvaxPro 157
Literatura 159

10 »CEPIV NE TESTIRAJO ZADOVOLJIVO« 165
Proces registracije zdravil 165
Proces registracije cepiv 166
Nadzor kakovosti cepiv pri proizvajalcih 168
Proces proizvodnje cepiv in primerjava s proizvodnjo insulina 169
Literatura 176

11 »PRISTOJNI ORGANI ZANEMARJAJO PODROČJE VARNOSTI CEPIV« 178
Zagotavljanje varnosti cepiv v ZDA 178
Komisije za varnost cepiv 179
Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 181
Vaccine Safety Datalink (VSD) 183
Post-licensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM) 185
Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) 186
Zagotavljanje varnosti cepiv v EU (EudraVigilance) 186
Detekcija varnostnih signalov 187
Odziv na varnostne signale 188
Aktivni sistem spremljanja neželenih učinkov v EU 189
Literatura 190

12 »SISTEMI POROČANJA O NEŽELENIH UČINKIH NISO ZANESLJIVI« 193
Kdo mora oddajati prijave o neželenih učinkih zdravil in cepiv? 196
Farmacevtska podjetja 196
Zdravstveni delavci 199
Tudi uporabniki lahko pošljejo poročilo o domnevnem neželenem učinku 199
Literatura 202

13 »DO ZDAJ ŠE NISO OPRAVILI NOBENE PRIMERJALNE ŠTUDIJE MED CEPLJENIMI IN NECEPLJENIMI OTROKI« 204
Randomizirane dvojno slepe in s placebom nadzorovane študije 204
Opazovalne študije 207
Literatura 211

TRETJI DEL
HUDI NEŽELENI UČINKI CEPLJENJA

14 »CEPIVA NISO VARNA« 219
»Cepljenje kot nevarna dejavnost« 220
Pojem varnega, kot ga opredeljuje Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA) 220
Keith Scott-Mumby 221
Robert S. Mendelsohn 224
John B. Classen 225

»Etično nevzdržno izvajanje študij« 225
»Varnost, igra statističnih izračunov« 227
»Tvegana politika enakega cepljenja za vse« 227
Nedonošenčki 228
Podhranjeni otroci 228
Otroci s slabšim imunskim sistemom in kronično bolni otroci 229
Literatura 231

15 »SESTAVINE CEPIV SO TOKSIČNE IN NEVARNE« 234
Aktivne učinkovine 235
Oslabljeni in inaktivirani virusi 235
Pomožne snovi 236
Aluminijevi adjuvansi 236
Skvalen (MF59) 238
Adjuvansi sistema AS0 239
Tiomersal 240
Fenol in 2-fenoksietanol 242
Želatina 246
Sorbitol 247
Natrijev glutamat 248
Polisorbat 80 249
Ostanki snovi, ki jih uporabljajo v proizvodnem procesu 253
Jajčne beljakovine 253
Tuje beljakovine 254
Ostanki človeške DNK 256
Živalski virusi 258
Mikoplazme 261
Antibiotiki 262
Amonijev sulfat 264
Alkohol 265
Metanol 266
Formaldehid 267
Glutaraldehid 270
Boraks 271
Trometamol 273
β-Propiolakton 274
Kalijev tiocianat 275
Lateks 276
Nanodelci 277

»Vseh sestavin cepiv ne razkrivajo« 278
Literatura 280

16 »ALUMINIJ IZ CEPIV OSTANE V TELESU IN POVZROČA POŠKODBE« 290
Aluminij v našem okolju in hrani 291
Aluminij v cepivih 291
Mehanizem delovanja aluminijevih adjuvansov 292
Toksikokinetika aluminija v človeškem telesu 293
Stopnja absorpcije aluminija 293
Izločanje aluminija iz telesa 294
Kopičenje aluminija v telesu 295
Ali je izpostavljenost aluminiju nevarna za zdravje? 296
Aluminij in Alzheimerjeva bolezen 299
Aluminij in srbeči noduli 300
Aluminij in makrofagni miofascitis 301
Aluminij in sindrom ASIA 302
Literatura 305

17 »OSTANKI ČLOVEŠKE DNK V CEPIVIH ŠKODUJEJO OTROKU« 310
Zakaj določena cepiva vsebujejo ostanke človeške DNK? 311
Teorija o prehajanju DNK v možgane 313
Znanstvena recenzija študij Therese Deisher 316
Domnevni dokaz o škodljivosti DNK v časovnih prelomnih točkah 317
Proces Mini-omnibus in financiranje študij Therese Deisher 319
Združenje Corvelva in njihova analiza cepiv 321
Literatura 324

18 »CEPIVA POVZROČAJO HUDE NEŽELENE UČINKE, OBOLENJA IN SMRTI« 328
Primerjava zapletov pri naravnih okužbah z možnimi zapleti po cepljenju 330
Davica 330
Oslovski kašelj 331
Tetanus 332
Hemofilus influence tipa B 332
Ošpice 333
Mumps 335
Rdečke 336

Hepatitis B 337
Humani papiloma virus 338
Otroška paraliza 338
Napori za izkoreninjenje otroške paralize 340
Razvoj cepiv proti otroški paralizi in množične kampanje cepljenja 340
Breme otroške paralize v Indiji 342
Izzivi pri naporih za izkoreninjenje otroške paralize 343
Rak in opičji virus SV40 347
Nevrološke poškodbe: akutni diseminirani encefalomielitis (ADEM) 348
Nevrološke poškodbe: transverzni mielitis 350
Sladkorna bolezen tipa 1 352
Literatura 355

19 »ŠTEVILNE ZNANSTVENE ŠTUDIJE DOKAZUJEJO, DA SO CEPIVA NEVARNA IN NEUČINKOVITA« 359
Artritis 360
Astma 362
Avtoimunska obolenja 363
Davica, tetanus in oslovski kašelj (cepivo DTP), nevrološka obolenja 364
Ošpice, mumps in rdečke (cepivo OMR), neželeni učinki po cepljenju 366
Humani papiloma virus, neželeni učinki po cepljenju 369
Kaj je sindrom posturalne ortostatske tahikardije (POTS)? 369
Rotavirus, črevesna obolenja 371
Črne koze, neželeni učinki po cepljenju 372
Encefalitis 374
Epilepsija 377
Gluhost 379
Gripa, neučinkovitost cepiva 381
Učinkovitost in varnost cepiv proti sezonski gripi 381
Zapleti zaradi okužb z respiratornimi virusi 387
Hemofilus influence tipa B, neželeni učinki po cepljenju 389
Zapleti zaradi okužbe z bakterijo Haemophilus influenzae 389
Hepatitis B, neželeni učinki po cepljenju 397
Meningitis 398
Kaj je aseptični meningitis? 399
Multipla skleroza 401
Norice, povečan pojav pasovca zaradi cepljenja 403
Bolezni, ki ju povzroča virus noric (Varicellovirus humanalpha3) 403
Norice, neželeni učinki po cepljenju 406

Otroška paraliza, neučinkovitost oralnega cepiva 408
Pnevmokoki, neučinkovitost cepiva 411
Zapleti zaradi okužbe z bakterijo Streptococcus pneumoniae 411
Sindrom nenadne nepričakovane smrti dojenčka 415
Kaj je sindrom nenadne nepričakovane smrti dojenčka (SIDS)? 416
Sindrom stresanega dojenčka 418
Kaj je sindrom stresanega dojenčka? 418
Smrt 420
Transverzni mielitis 421
Tuberkuloza, neželeni učinki po cepljenju 423
Kaj nam sporočajo navedene raziskave? 426
Literatura 430

20 »NEVARNOST CEPIV DOKAZUJEJO TUDI SEZNAMI UMAKNJENIH CEPIV IN SHEME IZPLAČEVANJA ODŠKODNIN PO CEPLJENJU« 442
Uradna 'priznanja' škode 442
Seznami umaknjenih cepiv 443
Shema izplačevanja odškodnin po cepljenju v ZDA 444
Kaj se je zgodilo s cepivom proti lymski boreliozi (boreliji)? 447
Bolezen, ki jo povzročajo bakterije Borrelia burgdorferi 447
Literatura 452

ČETRTI DEL
NEUČINKOVITOST IN NESMISELNOST CEPLJENJA

21 »UMRLJIVOST ZARADI BOLEZNI, PROTI KATERIM CEPIMO, JE DRASTIČNO UPADLA ŽE PRED UVEDBO CEPIV« 457
Javnozdravstveni ukrepi za zmanjšanje umrljivosti zaradi nalezljivih bolezni 458
Problem osredotočanja samo na upad umrljivosti na primeru ošpic 466
Bolezen, ki jo povzroča virus ošpic (Morbillivirus hominis) 466
Subakutni sklerozni panencefalitis 469
Ošpice in brisanje imunološkega spomina 470
Virus ošpic in zdravljenje raka 471
Epidemija ošpic na Samoi leta 2019 472
Literatura 475

22 »KOLEKTIVNA IMUNOST JE SAMO MIT« 479
Primera ZDA in Danske: tuberkuloza 480
Bolezen, ki jo povzroča bakterija Mycobacterium tuberculosis 480
Ali cepivo proti tuberkulozi vzpostavlja kolektivno imunost? 483
Prihodnja cepiva proti tuberkulozi 487
Primer Sovjetske zveze: davica 488
Bolezen, ki jo povzroča bakterija Corynebacterium diphtheriae 488
Ali cepivo proti davici vzpostavlja kolektivno imunost? 489
Primera Velike Britanije in Švedske: oslovski kašelj 491
Bolezen, ki jo povzroča bakterija Bordetella Pertussis 491
Cepivo proti oslovskemu kašlju 492
Velika Britanija 494
Švedska 497
Primer Madžarske: ošpice 501
Tetanus 503
Bolezen, ki jo povzroča bakterija Clostridium tetani 503
Cepljenje celotne populacije samo zaradi zaščite nekaj deset ljudi 505
Kolektivna imunost deluje 506
Literatura 508

23 »CEPLJENJE DOJENČKOV JE ZARADI NERAZVITEGA IMUNSKEGA SISTEMA IN PRISOTNOSTI MATERINIH PROTITELES NEUČINKOVITO IN NESMISELNO« 515
Imunski sistem v prvem letu življenja 516
Fizične pregrade 516
Prirojeni imunski sistem 516
Pridobljeni imunski sistem 517
Prenos materinih protiteles na otroka in njihov vpliv na otrokov imunski odziv na cepljenje 519
Primerjava zaščite dojenčkov cepljenih in necepljenih mater 521
Ali je cepljenje novorojenčkov nesmiselno? 523
Literatura 526

24 »CEPLJENJE PROTI HUMANEMU PAPILOMA VIRUSU (HPV) JE NESMISELNO IN NEVARNO« 528
Kaj je HPV, testiranje in cepiva 529
Učinkovitost cepiva proti HPV 534
Varnost cepiva proti HPV 536
Literatura 543

25 »CEPLJENJE PROTI HEPATITISU B JE NESMISELNO IN NEVARNO« 548
Virus hepatitisa B, njegova razširjenost in bolezen, ki jo povzroča 548
Cepljenje proti hepatitisu B 552
Učinkovitost cepiva proti hepatitisu B 553
Varnost cepiva proti hepatitisu B 556
Smiselnost cepljenja otrok v nizkoendemičnih državah 558
Literatura 559

26 »CEPIVA PROTI COVIDU-19: PREMALO TESTIRANA IN BOLJ NEVARNA KOT SAMA BOLEZEN« 563
Izvor covida-19 563
Je bolezen covid-19 enaka kot gripa? 565
Šarlatani in neučinkovita zdravila proti covidu-19 568
Razvoj mRNK cepiv 570
Cepiva proti covidu-19: so jih dovolj testirali? 575
Vrste cepiv proti covidu-19 580
Kako učinkovita in varna so mRNK in vektorska cepiva proti covidu-19? 582
Učinkovitost mRNK in vektorskih cepiv 582
Varnost mRNK in vektorskih cepiv 584
Katere trditve o cepivih proti covidu-19 ne držijo? 587
Literatura 593

PETI DEL
ALTERNATIVE

27 »ALTERNATIVNI PROGRAMI CEPLJENJA SO BOLJ VARNI« 603
Oblikovanje programov cepljenja 603
Preveč cepiv hkrati 605
Alternativni programi cepljenja 606
Ali so alternativni programi cepljenja bolj varni za otroka? 608
Literatura 610

28 »ALTERNATIVNE METODE ZDRAVLJENJA SO BOLJŠA POT DO IMUNOSTI IN ZDRAVJA KOT KONVENCIONALNA MEDICINA« 613
Zakonodaja, ki v Sloveniji ureja področje alternativnih metod zdravljenja 613
Homeopatija 618

Kaj je homeopatija? 618
Ali homeopatija deluje? 622
Nevarnosti homeopatije 624
Akupunktura 625
Kaj je akupunktura? 625
Ali akupunktura deluje? 626
Nevarnosti akupunkture 628
Zeliščna medicina 630
Kaj je zeliščna medicina? 630
Ali zeliščna medicina deluje? 632
Nevarnosti zeliščne medicine 634
Ajurveda 637
Kaj je ajurveda? 637
Ali ajurveda deluje? 639
Nevarnosti ajurvede 639
Kiropraktika 641
Kaj je kiropraktika? 641
Ali kiropraktika deluje? 643
Nevarnosti kiropraktike 644
Naturopatija 646
Kaj je naturopatija? 646
Ali naturopatija deluje? 647
Nevarnosti naturopatije 648
Prehranski dodatki in Miracle Mineral Solution (MMS) 650
Prehranski dodatki 650
Regulacija prehranskih dodatkov v EU 651
Nevarnosti jemanja prehranskih dodatkov 652
Ali vitamin C zdravi nalezljive bolezni? 654
Miracle Mineral Solution (MMS) 655
Ali je zdravniška napaka res tretji najpogostejši vzrok smrti? 658
Zaslužki od prodaje 'alternativnega zdravja' 660
Alternativne terapije: šarlatanov scenarij v petih točkah 662
Literatura 666

29 ALTERNATIVNA PREPRIČANJA 681
»Mikroorganizmi v resnici sploh ne povzročajo bolezni« 681
Zgodovinske teorije o pojavu bolezni 681
»Mikroorganizmi sploh ne obstajajo« 682

»Mikroorganizmi obstajajo, vendar ne povzročajo bolezni« 682
»Prebolevanje nalezljivih bolezni je za otroke koristno« 685
»Steklino lahko pozdravimo s homeopatskimi pripravki« 688
Bolezen, ki jo povzroča virus stekline (Lyssavirus rabies) 688
Literatura 691

ŠESTI DEL
CEPLJENJE V SLOVENIJI

30 CEPLJENJE V SLOVENIJI 696
Obvezno cepljenje v Sloveniji 696
Izplačila odškodnin zaradi poškodb po cepljenju 697
Ali naj bo cepljenje v Sloveniji prostovoljno? 700
Literatura 705

31 ZAKLJUČEK 708
Nekaj o virih, ki jih uporabljajo nasprotniki cepljenja 708
Povzetki ugotovljenih dejstev 716
Protislovja v trditvah nasprotnikov cepljenja 722
Moja izkušnja s cepljenjem 725
Literatura 731

O AVTORJU 735

PREDGOVOR

Cepljenje si v zgodovini medicine zasluži častno mesto in kot najučinkovitejši biološki ukrep za preprečevanje nalezljivih bolezni predstavlja enega največjih dosežkov sodobne medicine. Cepljenje je po nedavnih ocenah globalno preprečilo več kot 150 milijonov smrti v zadnjih petdesetih letih, kar pa je žal marsikdo do danes že pozabil. Kljub temu, da je cepljenje na voljo praktično povsod po svetu, ocene kažejo, da so bolezni, ki jih je mogoče preprečiti s cepljenjem, še vedno odgovorne za približno četrtino vseh smrti med otroki, mlajšimi od pet let, s cepljenjem pa bi bilo mogoče preprečiti tudi marsikatero smrt v odrasli dobi. Zaradi učinkov cepljenja se z nekaterimi boleznimi, ki so še pred nekaj desetletji terjale mnogo človeških življenj, praktično ne srečamo več. Poleg tega je neizpodbitno dejstvo tudi, da so stroški cepljenja neprimerljivo nižji, kot pa stroški zdravljenja, ki nastanejo ob potrebi po bolnišničnem zdravljenju, saj cepiva spadajo med cenejša zdravila. Že od samih začetkov cepljenja smo se soočali tudi s skupinami, ki so cepljenju nasprotovala oziroma širila strahove ter nepreverjene in lažne informacije o škodljivih učinkih tega ukrepa. Nedavna pandemija COVID-19 je proticepilska gibanja žal le še okrepila.

Prvič izpod peresa slovenskega avtorja je pred nami pomembno delo »*Cepiva in cepljenje – Ali so strahovi upravičeni?*«, katerega glavni namen je bilo preveriti trditve nasprotnikov cepljenja. Knjiga jasno, objektivno in strokovno podprto odgovori na vse, kar ste si vedno želeli vedeti o cepivih in cepljenju, pa si morda niste upali vprašati ali pa informacij niste uspeli najti. Aleš Praprotnik na razumljiv, a hkrati z znanstvenimi dokazi podprt način, skozi lastno izkušnjo, bralca vodi skozi osnove o človeškem imunskem sistemu, delovanju in tipih cepiv ter navede vse najpomembnejše zgodovinske prelomnice razvoja cepiv. Knjiga je napisana na način, da pritegne in je razumlji-

va tako za laike kot tudi strokovnjake. Na objektiven način se dotakne tudi tabu teme o bajnih zaslužkih farmacevtske industrije pri proizvodnji cepiv ter jasno demantira trditve o prikrivanju rezultatov kliničnih študij s strani farmacevtskih podjetij. Avtor razloži tudi dejstva o načinu testiranja cepiv in njihove varnosti ter transparentno predstavi sisteme poročanja o neželenih učinkih, ki jih dandanes uporabljamo. Tretji in četrti del knjige natančno razložita izkrivljene ter mnogokrat iz konteksta vzete informacije študij, ki jih kot domneven dokaz o neučinkovitosti in škodljivosti cepljenja uporabljajo proticepilci. Nenazadnje se knjiga dotakne tudi alternativnih metod zdravljenja, kar je izjemnega pomena za zagotavljanje objektivnosti. Avtor svoje pomembno delo sklene s predstavitvijo cepljenja v Sloveniji.

Vsekakor je to nujno čtivo za vsakogar, ki dvomi o učinkovitosti cepiv in cepljenja!

Doc. dr. Nina Grasselli Kmet, dr. med.,
specialistka infektologije in intenzivne medicine

ZAHVALA

Rad bi se zahvalil vsem recenzentom za njihovo nesebično pomoč pri strokovnem pregledu knjige. Posebna zahvala gre izr. prof. dr. Nataši Karas Kuželički, saj brez njene iniciative knjiga verjetno ne bi bila nikoli objavljena. Hvala tudi vsem ostalim, ki ste s svojimi komentarji in idejami kakorkoli pripomogli k nastanku te knjige.

1

UVOD

»*Izjemne trditve zahtevajo izjemne dokaze*« [1].
Carl Sagan

Besedilo, ki je pred vami, je plod več kot šestletne raziskave, v kateri sem se namenil preveriti, ali trditve o cepivih in cepljenju, ki jih v javnosti (predvsem na družbenih omrežjih) razširjajo nasprotniki cepljenja, držijo. Besedilo je namenoma dolgo in zelo podrobno, saj je bil moj namen čim bolj natančno preveriti večino trditev o cepivih ter tudi virov, ki jih nasprotniki cepljenja uporabljajo za njihovo dokazovanje. Moja želja je bila, da besedilo odgovori na čim več vprašanj, ki se morda zbujajo posamezniku, ki ga obhajajo dvomi glede cepljenja.

Nasprotniki cepljenja (nekateri jih imenujejo tudi proticepilci oziroma antivakserji) širijo veliko različnih trditev, ki pa jih lahko strnemo v naslednje stavke:

Cepiva ne delujejo in ne ščitijo pred nalezljivimi boleznimi. Povzročajo hude neželene učinke in so bolj nevarna za zdravje od samih nalezljivih bolezni, katerih prebolevanja se nam ni treba bati. Vse to regulatorji in farmacevtska podjetja vedo, a nam te informacije prikrivajo.

To je sámo bistvo tega, kar nas skušajo prepričati nasprotniki cepljenja. Ali imajo morda prav? Vsekakor se njihovi, pogosto čustveni, argumenti povprečnemu nepoučenemu človeku zdijo zelo prepričljivi, tako kot so se zdeli meni slabih petindvajset let nazaj. Ker sem bil tudi sam včasih nasprotnik cepljenja, vam bom za začetek na kratko opisal svojo zgodbo.

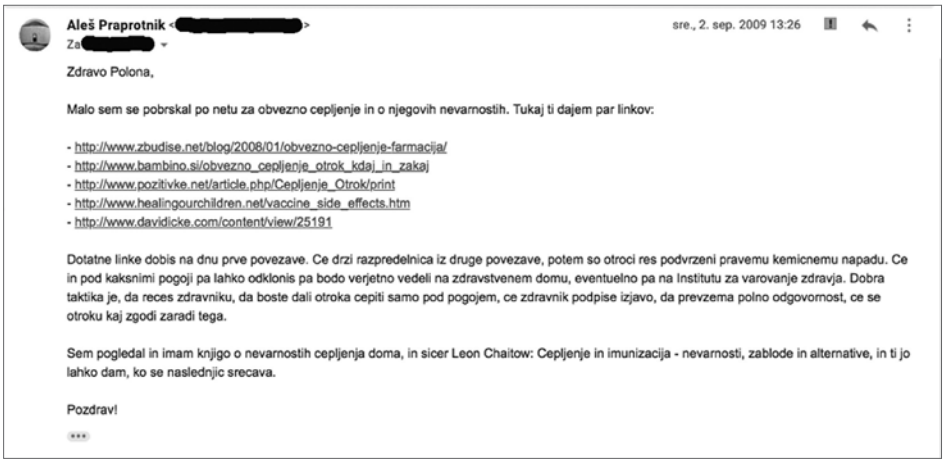
Moja zgodba nasprotovanja cepljenju

Konec devetdesetih let prejšnjega stoletja je pri nas izšel slovenski prevod knjige Leona Chaitowa: *Cepljenje in imunizacija: nevarnosti, zablode in alternative*

(Dejstva, ki bi jih morali poznati vsi starši), ki sem jo mlad in željan drugačnih pogledov na svet in družbo kupil in tudi z veseljem prebral. S svojimi šokantnimi trditvami glede nevarnosti cepljenja je name naredila globok vtis (»*Cepiva povzročajo nenadno smrt dojenčka v zibki.*« »*Cepiva povzročajo nevrološke okvare.*« »*Cepiva morda povzročajo raka in multiplo sklerozo.*« »*Vzrok za pojav AIDS-a so morda cepiva.*«). Že nekaj časa so se mi zbujali dvomi o cepljenju (v prvem letniku srednje šole sem denimo zavrnil cepljenje pri sistematskem pregledu), vendar od takrat naprej cepivom resnično nisem več zaupal. Nasprotovanje cepljenju se je v meni še bolj utrdilo z razmahom 'alternativnih' novičarskih spletnih strani po letu 2000, ki so širile tudi različne teorije zarot. Več let sem bil celo naročnik takšnih dveh znanih spletnih strani. Prva je bila *Infowars.com*, katere lastnik je skrajni desničar Alex Jones, ki so mu sodišča v ZDA naložila več kot milijardo dolarjev kazni zaradi dolgoletnega širjenja laži o tem, da naj bi bil množični poboj učencev na šoli Sandy Hook samo potegavščina, starši umorjenih otrok pa samo 'igralci' [2]. Druga je bila *Davidicke.com*, katere lastnik je znani britanski konspirolog in nekdanji športni novinar David Icke, ki ga je zaradi širjenja različnih dezinformacij doletela dvoletna prepoved vstopa v države šengenskega območja [3]. Ti dve spletni strani sem dnevno obiskoval in 'požiral' vse, kar je bilo tam napisanega. Klikanje me je včasih zaneslo tudi na takrat še razmeroma novo spletno stran *NaturalNews.com*, ki jo nasprotniki cepljenja pogosto citirajo kot svoj vir informacij. Obiskoval sem tudi nekatere slovenske spletne strani, ki so ponujale novice s konspirativno noto in poudarkom na 'naravnem' zdravljenju. Na vseh teh spletnih straneh je bilo precej objav o tem, kako škodljiva naj bi bila cepiva zaradi svojih sestavin in da naj bi povzročala veliko hudih neželenih učinkov. Prav tako je bilo zaslediti, da naj bi se smrtnost zaradi nalezljivih bolezni začela zmanjševati že precej pred uvedbo cepljenja (kot dokaz, da cepiva ne delujejo) in da cepiva povzročajo avtizem.

Tovrstne informacije so me osupnile in ujezile. Postal sem prepričan, da farmacevtska industrija v povezavi s političnimi elitami (in drugimi elitami v senci) namerno zastruplja prebivalstvo. Končni načrt naj bi bil depopulacija oziroma zmanjšanje števila svetovnega prebivalstva. Zakaj? Na teh spletnih straneh nikoli ni bilo dobro razloženo zakaj, toda zvenelo je zelo verjetno. Posledično nisem zaupal zdravilom in farmacevtski industriji. Novoodkrite 'informacije' sem navdušeno delil s prijatelji in družino, saj sem menil, da

jih morajo poznati, da morajo 'spregledati', se 'zbuditi', še zlasti starši z majhnimi otroki. Prepričeval sem jih, naj svojih otrok ne cepijo, ker naj bi bila cepiva nevarna, saj naj bi vsebovala veliko zdravju škodljivih sestavin. Verjel sem, da bi morali imeti vsi starši svobodno odločitev glede cepljenja. Moja elektronska sporočila iz tistega obdobja so bila videti takole:



Aleš Praprotnik <[redacted]>
Za [redacted]
sre., 2. sep. 2009 13:26

Zdravo Polona,

Malo sem se pobrskal po netu za obvezno cepljenje in o njegovih nevarnostih. Tukaj ti dajem par linkov:

- http://www.zbudise.net/blog/2008/01/obvezno-cepljenje-farmacija/
- http://www.bambino.si/obvezno_cepljenje_otrok_kdaj_in_zakaj
- http://www.pozitivke.net/article.php/Cepljenje_Otrok/print
- http://www.healingourchildren.net/vaccine_side_effects.htm
- http://www.davidicke.com/content/view/25191

Dotatne linke dobis na dnu prve povezave. Ce drzi razpredelnica iz druge povezave, potem so otroci res podvrzeni pravemu kemicnemu napadu. Ce in pod kaksnimi pogoji pa lahko odklonis pa bodo verjetno vedeli na zdravstvenem domu, eventuelno pa na Institutu za varovanje zdravja. Dobra taktika je, da reces zdravniku, da boste dali otroka cepiti samo pod pogojem, ce zdravnik podpise izjavo, da prevzema polno odgovornost, ce se otroku kaj zgodi zaradi tega.

Sem pogledal in imam knjigo o nevarnostih cepljenja doma, in sicer Leon Chaitow: Cepljenje in imunizacija - nevarnosti, zablode in alternative, in ti jo lahko dam, ko se naslednjic srecava.

Pozdrav!

Sporočilo z dne 2. septembra 2009 o 'kemičnem napadu na otroke' in kako se poskusiti izogniti cepljenju svojega otroka



masovni program cepljenja!?

Aleš Praprotnik <[redacted]>
Za centralna, notranja, zunanja, mag
sob., 3. okt. 2009 15:47

Dober dan!

Vse vec je dokazov o tem, da je bila nova gripa ustvarjena in spuscena namerno. Baxter naj bi namerno okuzil 72 kg cepiva z zivimi virusi gripe, zato je avstrijska novinarka Jane Burgermeister zoper odgovorne vlozila tozbo. Poleg tega naj bi firma patentirala cepivo ze leta 2008 se preden naj bi se 'pandemija' sploh zacela. Obstaja nevarnost, da bodo skusale vlade pod pritiskom Svetovne zdravstvene organizacije cepiti drzavljane s cepivi, ki niso bila zadostno preizkusena, eventuelno na prisilen nacin. Zaradi tega se obracam na vas, ki imate moznost doseci veliko stevilo ljudi, s prosnjo, ce bi se dalo podrocje masovnega cepljenja ter nevarnosti, ki jih prinasa, bralcem predstaviti skozi daljsi bolj podroben clanek.

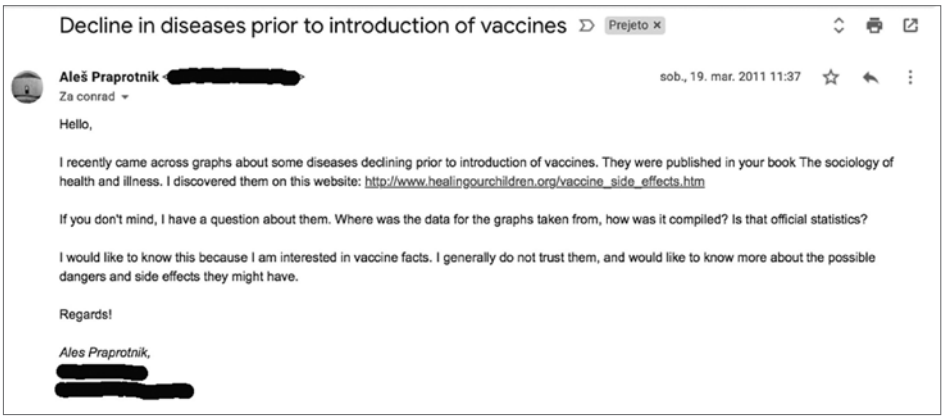
WHO je razglasila 6. stopnjo alarma. Verjetno je ljudstvu malo znano, da ima zaradi tega v vsaki drzava clanici prednost vojasko pravo pred civilnim. Poleg tega ima po mednarodni zakonodaji WHO pristojnosti, da koordinira in vodi zdravstveno ter vojasko osebje posameznih drzav. To je skrajno zaskrbljujoce, zato moramo odlocno reci NE masovnemu cepljenju.

Prilagam nekaj povezav s tega podrocja:

Stranski ucinki cepiv
- http://www.healingourchildren.net/vaccine_side_effects.htm

Kaj vsebujejo cepiva
- http://www.detoxmychild.org/what%27s_in_vaccines.htm
- http://www.infowars.com/fda-approved-h1n1-vaccines-contain-ingredients-known-to-cause-cancer-and-death/

Glavni del sporočila z dne 3. oktobra 2009 različnim medijskim hišam glede teorij zarot, da so z virusom gripe, ki je takrat razsajala, ljudi namerno okužili



Decline in diseases prior to introduction of vaccines Prejeto ×

Aleš Praprotnik <[redacted]> sob., 19. mar. 2011 11:37

Za conrad

Hello,

I recently came across graphs about some diseases declining prior to introduction of vaccines. They were published in your book The sociology of health and illness. I discovered them on this website: http://www.healingourchildren.org/vaccine_side_effects.htm

If you don't mind, I have a question about them. Where was the data for the graphs taken from, how was it compiled? Is that official statistics?

I would like to know this because I am interested in vaccine facts. I generally do not trust them, and would like to know more about the possible dangers and side effects they might have.

Regards!

Ales Praprotnik,
[redacted]

Vprašanje z dne 19. marca 2011, poslano avtorju knjige, iz katere je bil podatek, da se je umrljivost zaradi nalezljivih bolezni začela zmanjševati že pred uvedbo cepiv



o cepljenju - za Anjo

Aleš Praprotnik <[redacted]> tor., 29. nov. 2011 16:15

Za [redacted]

Zdravo,

Pa linkov o cepljenju:

- Društvo za svobodo odločanja: http://www.svood.org/
- mag. Karin Rižner: Temna stran cepljenja: http://www.svood.org/tszgodbe.htm
- sestavine cepiv: http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/additives.htm
- stranski učinki cepiv: http://www.healingourchildren.org/vaccine_side_effects.htm
- miti o cepljenju: http://www.relfe.com/vaccine.html
- članek: http://www.naturalnews.com/033584_Dr_Maurice_Hilleman_SV40.html
- članek: http://www.naturalnews.com/032587_polio_vaccines_Pakistan.html
- članek: http://www.infowars.com/shock-vaccine-study-reveals-influenza-vaccines-only-prevent-the-flu-in-1-5-out-of-100-adults-not-60-as-youve-been-told/

a.

Sporočilo z dne 29. novembra 2011, ki vsebuje spletne povezave o domnevnih nevarnostih cepljenja in je bilo namenjeno prijatelju, takrat mlademu staršu



nova stran o cepljenju

Aleš Praprotnik <[redacted]> čet., 25. jul. 2013 09:02

Za Matej

Zdravo,

Prejšnja stran, ki je obveščala o cepljenju je zaprta, gradivo se sedaj da dobiti tukaj:

http://www.naravnaimunost.si/index.php

LP

A.

...

Sporočilo z dne 25. julija 2013,v katerem obveščam prijatelja o novi slovenski spletni strani Naravna imunost

Na različnih alternativnih straneh sem lahko bral tudi o alternativnih zdravljenjih, na primer s prehrano. Zaradi tega sem začel s presnojedstvom. Verjel sem, da se večina bolezni začne z 'zakisanjem' telesa, zlasti zaradi neustrezne prehrane. Verjel sem, da je možno večino bolezni pozdraviti že s pravilno prehrano in pravim načinom življenja, med drugim tudi progresivno multiplo sklerozo, bolezen, za katero je trpel fant, za katerega sem takrat skrbel kot osebni asistent. Poleg vsakodnevne nege sem mu želel pomagati tudi pri njegovem bolezenskem stanju, ki ga je tako hromilo. V ta namen sem zbral in natisnil različne informacije z alternativnih strani o zdravljenju multiple skleroze in jih izročil njegovemu osebnemu zdravniku. Upal sem, da jih bo prebral in upošteval pri fantovem zdravljenju. Menil sem, da če bi bili zdravniki podrobneje seznanjeni z uspehi alternativnega zdravljenja (kot so ga opisovale omenjene strani) in bili obenem drznejši, bi te metode zdravljenja svojim pacientom nedvomno priporočali, medicina in zdravljenje pa bi s prepletom oziroma z integracijo alternativnih pristopov in uradne medicine hitreje napredovala.

Zakaj vam razlagam vse to? Želim vam čim jasneje orisati svoj tedanji miselni in nazorski okvir, zaradi katerega samih informacij, tako glede cepiv kot tudi alternativnih zdravljenj bolezni, o katerih sem bral, nisem šel natančno preverjati, saj so se mi zdele razlage na 'alternativnih' konspirativnih straneh (in v nekaj presnojedskih knjigah) jasne, razumljive, logične in verjetne. Nisem jih natančno in kritično preverjal, pa vendar sem se čutil dovolj kompetentnega in načitanega, da druge (tudi zdravnike) samozavestno poučujem o teh temah.

Prišlo je leto 2012, ko sem se sredi finančne krize poglobil v raziskovanje finančnega sistema in o tem izdal tudi knjigo. Za kakovostno in čim bolj uravnoteženo besedilo sem moral predelati in preveriti različne vire. Za takšno nalogo samo alternativne konspirativne novičarske spletne strani niso zadoščale, zato sem se moral bolj poglobiti in zbrati zanesljivejše vire informacij. Med preučevanjem sem opazil, da določene informacije o finančnem sistemu, ki jih alternativne konspirativne spletne strani samozavestno podajajo kot dejstva, ne držijo (denimo o zlatem standardu, o multiplikaciji kredita v bankah, o delovanju centralnih bank ...). Naročnino za te strani sem prekinil in se nanje nisem več vračal. Tako pravzaprav tudi nisem več prihajal v stik z objavami o cepljenju. Kljub temu sem še nekaj časa ohranjal svoja prepričanja

o nevarnostih cepiv in njihovi nepotrebnosti, kot priča tudi moje elektronsko sporočilo z dne 25. julija 2013, v katerem obveščam prijatelja o novi slovenski spletni strani *Naravna imunost*, ki jo bomo podrobno pogledali v tej knjigi.

V letih, ki so sledila, pa se je moj pogled na podlagi pogovorov s prijatelji in zaradi novih infomacij, ki sem jih dobil o cepivih, postopoma mehčal. Nisem bil več njihov zagrizeni nasprotnik, po drugi strani pa cepljenja tudi nisem zares podpiral. Če je možno, raje ne cepiti. Kako to, da sem začel pisati to besedilo?

Že kakšno desetletje prej se je v Sloveniji razplamtela debata o svobodi odločanja o cepljenju, ki je pri nas za otroke zakonsko obvezno za določene nalezljive bolezni. Pojavile so se interesne skupine za svobodo odločanja o cepljenju otrok, ki so prišle navzkriž z uradno medicino, ki cepljenje zagovarja. Informacije o različnih vidikih tega konflikta se seveda pojavljajo tudi na družbenih omrežjih. Tako sem aprila 2018 na njih zasledil objavo članka dr. Marka Pokorna iz časnika Delo: *Sem od mame in očija, ne od države* [4], pospremljeno s komentarjem, da znani slovenski pediater staršem grozi z odvzemom otrok, če jih nočejo cepiti. Članek sem prebral in nato pod objavo komentiral, da sam njegovih trditev ne razumem kot grožnj z odvzemom otrok. Na podlagi tega komentarja se je nato razvila debata med mano in nasprotniki cepljenja, ki je na koncu pripeljala do tega, da so mi poslali nekaj povezav, prek katerih bi se lahko 'bolje poučil o nevarnostih cepljenja, o prikrivanju dokazov, da cepiva zelo škodujejo zdravju in o temni zgodbi cepiv nasploh'.

Za razliko od mojega prvega stika s takšnimi gradivi sem se tokrat trdno odločil, da temeljito in kritično preverim vse trditve (in vire) nasprotnikov cepljenja, ki se pojavljajo na določenih naših in tujih spletnih straneh in družbenih omrežjih, v katere sem tudi sam dolga leta verjel. To besedilo je rezultat te poglobljene analize. Ob tem naj dodam, da sam nisem iz medicinske ali znanstvene stroke, kakorkoli povezane s cepivi in cepljenjem, zato je bilo tudi nujno, da so besedilo pred objavo pregledali ustrezni strokovnjaki.

Komu je knjiga namenjena in kako je strukturirana?

Knjiga ni namenjena nasprotnikom cepljenja. Ti so običajno prepričani, da vedo, kaj je res in kaj ne, ter se ob predstavljenih dejstvih, ki so drugačna od njihovih prepričanj, svojih prepričanj samo še bolj oklenejo. Naš um je

čudna reč. Raziskave kažejo, da imajo poskusi popravljanja napačnih človeških prepričanj s pomočjo točnih informacij pogosto nasproten učinek: napačna prepričanja še bolj utrdijo [5]. Kljub temu to besedilo sloni ravno na tem: na podajanju informacij o cepivih in cepljenju na podlagi znanstvenih raziskav in ne na podlagi čustvenih osebnih anekdot, ki izkrivljajo celotno sliko in nas mnogokrat zavedejo v napačna prepričanja. **Knjiga je namenjena predvsem staršem**, **ki so** zaradi 'šokantnih informacij' o cepivih, ki so jih prebrali na svetovnem spletu, brali v kakšni priporočeni knjigi ali slišali od znancev, **v dvomih, ali cepiti sebe in svoje otroke ali ne**. Upam, da bodo v besedilu našli koristne informacije, ki bodo razjasnile vprašanja in dvome ter olajšale njihovo odločitev o cepljenju.

Katere vire in trditve nasprotnikov cepljenja bom v besedilu preveril? Kritično bom preveril film *Vaxxed*, ki trdi, da cepiva povzročajo avtizem, a naj bi nam to prikrivali. Natančno bom pogledal trditve in vire, ki jih v svoji knjigi *Ideološki konstrukti o cepljenju* navaja sociologinja dr. Mateja Černič (denimo o neželenih učinkih po cepljenju, o kolektivni imunosti in o upadanju smrtnosti pred uvedbo cepljenja). Prav tako bom zelo natačno preveril trditve, povezave in tudi študije, ki jih navaja ena najbolj znanih slovenskih spletnih strani, ki nasprotuje cepljenju, že omenjena *Naravna imunost* (denimo ali cepiva res vsebujejo strupene sestavine, med drugim DNK 'splavljenih človeških zarodkov'). Dodal bom tudi poglavje o cepivih proti covidu-19. S tem bom zajel veliko večino bistvenih trditev, ki jih nasprotniki cepljenja uporabljajo v svojih argumentih proti cepljenju. K temu bom dodal še kritično preverbo alternativnih pristopov k zdravljenju (kako učinkoviti in varni so). Nenazadnje se bom dotaknil tudi zelo pomembne teme pri nas, zakonsko obveznega cepljenja otrok. V besedilu bomo podrobno spoznali številne znanstvene študije, ki so preučevale varnost in učinkovitost cepiv, ter si pobliže ogledali nekatere nalezljive bolezni, proti katerim cepimo.

Trditve nasprotnikov cepljenja so v besedilu za boljšo preglednost oblikovane po sklopih oziroma delih, prvi del knjige pa bralca z osnovno razlago delovanja našega imunskega sistema, delovanja in zgodovine cepiv ter hierarhije znanstvenih dokazov opremlja z bistvenimi informacijami za lažje razumevanje kasnejših poglavij.

V elektronski obliki besedila, ki bo (upam) naknadno na voljo na spletu, bom navedel neposredne povezave do virov, ki sem jih uporabil (izjema je

nekaj tiskanih knjig), tako da jih boste lahko s klikom enostavno odprli ter jih tudi sami prebrali in preverili (možno pa je, da z leti kakšne povezave ne bodo več delovale). Ne želim si namreč, da bi mi verjeli na besedo.

Dobršen del okoli 1400 uporabljenih virov so znanstvene študije, pa tudi informacije iz uradnih virov, kot sta ameriški Center za obvladovanje in preprečevanje bolezni (Center for Disease Control and Prevention; CDC) in Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency; EMA). Za osvetlitev, razlago in kritično ovrednotenje določenih trditev nasprotnikov cepljenja sem, kjer drugače ni bilo mogoče, uporabil tudi določene skeptične znanstvene bloge, ki jih pišejo znanstveniki ali zdravniki. Na tem mestu naj poudarim, da sem uporabil samo manjši del znanstvenih študij, ki so na voljo o teh vprašanjih. Opisu ključnih delov študij oziroma virov sledijo originalni citati v angleščini, saj po eni strani ne želim, da bi se s prevodom izgubile ključne informacije, po drugi pa imate bralci na ta način možnost neposredno preveriti napisano.

Podajmo se torej na dolgo potovanje. Najprej pokukajmo v osupljivo delovanje našega imunskega sistema.

7

Literatura

[1] P. E. Tressoldi, "Extraordinary Claims Require Extraordinary Evidence: The Case of Non-Local Perception, a Classical and Bayesian Review of Evidences," *Front. Psychol.*, vol. 2, p. 117, Jun. 2011, doi: 10.3389/fpsyg.2011.00117.

[2] BBC, "Alex Jones to pay extra $473m damages over 'fake Sandy Hook' claim," *BBC News*, Nov. 10, 2022. Accessed: Jan. 17, 2023. [Online]. Available: https://www.bbc.com/news/world-us-canada-63592386

[3] BBC, "David Icke: Conspiracy theorist banned from Netherlands," *BBC News*, Nov. 04, 2022. Accessed: Jan. 17, 2023. [Online]. Available: https://www.bbc.com/news/world-europe-63511142

[4] M. Pokorn, "»Sem od mame in očija, ne od države«*," Delo. Accessed: Jul. 05, 2018. [Online]. Available: https://www.delo.si/mnenja/gostujoce-pero/sem-od-mame-in--ocija-ne-od-drzave-46012.html

[5] S. Pluviano, C. Watt, and S. D. Sala, "Misinformation lingers in memory: Failure of three pro-vaccination strategies," *PLOS ONE*, vol. 12, no. 7, p. e0181640, Jul. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0181640.

PRVI DEL

O IMUNSKEM SISTEMU, DELOVANJU CEPIV IN ZNANSTVENIH DOKAZIH

2

NAŠ IMUNSKI SISTEM

Čeprav ga običajno jemljemo kot samoumevnega, je naše telo s svojimi celicami, organi in sistemi v resnici zelo osupljivo in vredno občudovanja. Pomemben sestavni del našega organizma je imunski sistem, ki predstavlja glavno obrambo telesa pred škodljivimi mikroorganizmi. Je zelo kompleksen – v prepleteno in povezano celoto ga sestavljajo različne celice, tkiva, organi in specializirane molekule [1]. V splošnem ga lahko razdelimo na:

- fizične pregrade (koža, sluznica),
- prirojeno vejo imunskega sistema,
- pridobljeno vejo imunskega sistema [1].

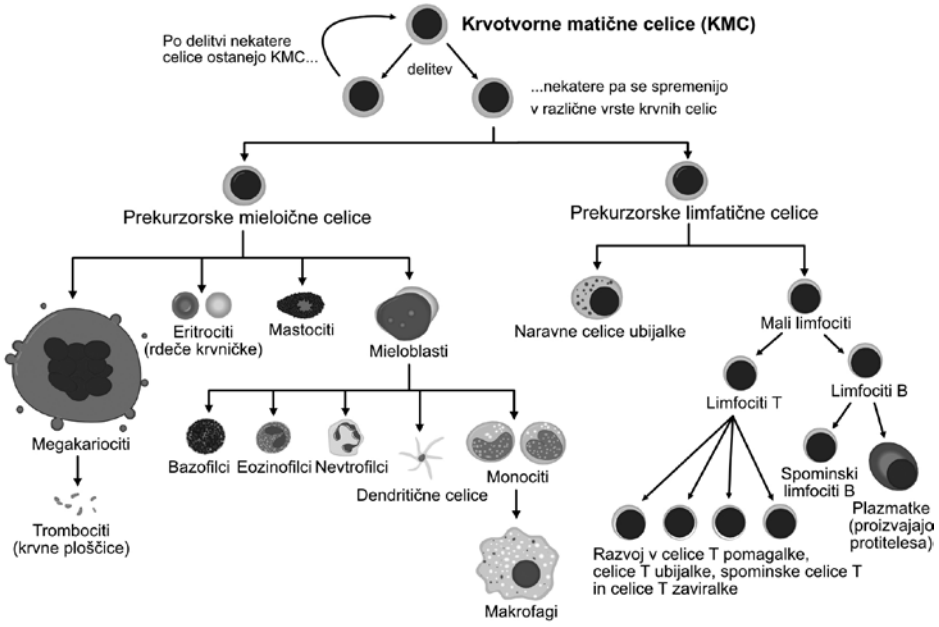
Prirojeni imunski sistem

Če mikroorganizmu (bakteriji, virusu...) uspe prečiti fizično pregrado, ga nato pričaka druga obrambna črta – **prirojeni imunski sistem**, ki je skupen vsem živalim in je vezan na evolucijski spomin (prepoznava molekule, ki so skozi evolucijo ogrožale njihova življenja [2]). Sestavljajo ga *sistem komplementa* in različne vrste *belih krvnih celic* [1].

Sistem komplementa sestavlja okoli 20 različnih beljakovin, ki nastajajo pretežno v jetrih in jih v visokih koncentracijah najdemo v krvi in v tkivih. Te molekule sodelujejo med seboj in preko kaskade reakcij na koncu uničijo tarčne mikroorganizme. Preden pa sistem stopi v akcijo, se mora aktivirati. Aktivacija lahko poteka na več različnih načinov in eden izmed njih je denimo 'zaznava' bližnjih mikroorganizmov. Najpogostejša molekula v sistemu komplementa se imenuje C3, ta pa se neprestano deli na fragmente C3a in C3b. Vezava slednjih na površino mikroorganizma sproži kaskado reakcij z drugimi beljakovinami, ki na koncu tvorijo kompleks, ki v mikroorganizmu naredi luknjo in ga s tem uniči. Druga naloga sistema komplementa pa je, da označi vsiljivce, ki na ta način postanejo tarča drugih celic imunskega sistema. To

nalogo opravlja denimo fragment C3a. Dobra lastnost sistema komplementa je, da se ob prisotnosti mikroorganizmov zelo hitro aktivira [1].

Krvne celice nastajajo v kostnem mozgu iz krvotvornih matičnih celic. Slednje se delijo in samoobnavljajo svojo zalogo: nekaj celic po delitvi ostane v kostnem mozgu, nekaj pa se jih razvija naprej v različne tipe zrelih krvnih celic, med drugim tudi v rdeče krvničke, ki skrbijo za prenos kisika iz pljuč do vseh oddaljenih delov telesa, in v krvne ploščice (trombocite), ki skrbijo za mašenje telesnih ran. Naše telo natančno regulira razvoj krvnih celic na način, da si zagotavlja zadostno število njihovih različnih vrst. Iz krvotvornih matičnih celic pa nastajajo tudi različne bele krvne celice oziroma bele krvničke (slika 1), katerih naloga je boj proti neželenim vsiljivcem [1]. Kakšne vrste belih krvničk poznamo in kakšne so njihove naloge?

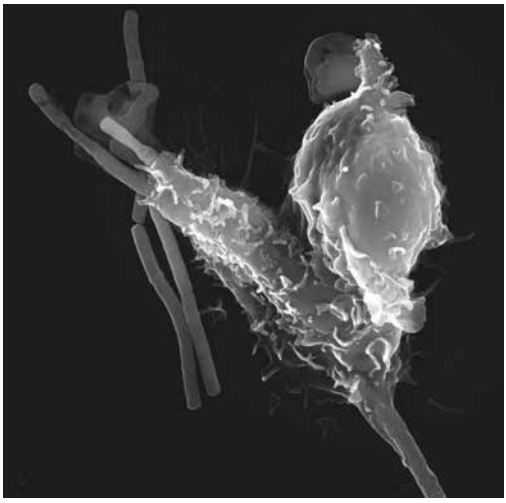


Slika 1: Poenostavljeni prikaz razvoja krvnih celic iz krvtotvornih matičnih celic (vir: prirejeno po A. Rad, M. Häggström in J. Jenks/Wikimedia Commons)

Makrofagi: najdemo jih pod površjem delov telesa, ki so potencialno lahko izpostavljeni vplivu zunanjega okolja (pod kožo, v pljučih, okoli črevesja...). Opravljajo nalogo čistilcev: požirajo stare odmrle celice, različne tujke ter tuje

mikroorganizme, ki napadejo telo. Te najdejo na podlagi telesu tujih molekul, ki jih mikroorganizmi puščajo za seboj (na primer polisaharidov), jih pogoltnejo in nato s pomočjo močnih kemikalij uničijo (temu procesu rečemo fagocitoza). V vzburjenem stanju izločajo različne **citokine** – posebne beljakovinske molekule, ki omogočajo komunikacijo med različnimi celicami imunskega sistema: denimo tumor nekrotizirajoči faktor (TNF) ter interferone alfa (IFN-α) in beta (IFN-β). S tem prikličejo na pomoč tudi druge celice imunskega sistema. Obenem pa na svoji površini limfocitom T predstavijo dele uničenega mikroorganizma (antigene), da jih lahko ti prepoznajo in se ustrezno odzovejo (makrofagi zato spadajo med antigen predstavitvene celice) [1].

Nevtrofilci: prav tako spadajo med fagocite in predstavljajo okoli 70 % vseh belih krvničk. V svojem kratkem življenju (v povprečju živijo okoli 5 dni) krožijo po krvi in čakajo na klic na pomoč. Ko ga zaznajo, se iz krvi preselijo v okužena tkiva in pomagajo v boju z vsiljivci. Njihova naloga je samó uničevanje mikrobov, niso pa zmožni predstavitve antigenov [1].



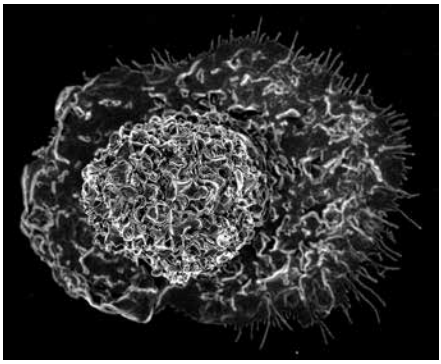
Slika 2: Nevtrofilec (desno) požira bakterijo antraksa, slikano z elektronskim mikroskopom (vir: Volker Brinkmann/Wikimedia Commons)

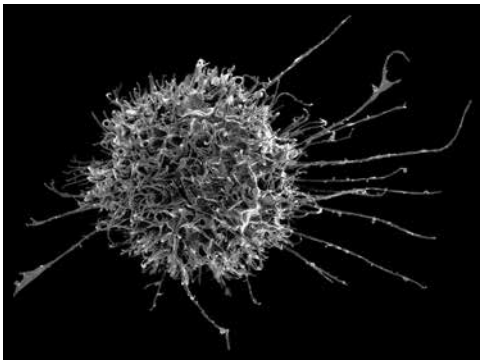
Dendritične celice: igrajo poglavitno vlogo v boju proti virusom. Izločajo velike količine IFN-α in IFN-β, s pomočjo katerih lahko prekinejo njihovo razmnoževanje. Tudi dendritične celice imajo sposobnost predstavitve antigenov limfocitom T [1].

Celice naravne ubijalke (natural killer cells; NK): najdemo jih pretežno v krvi, vranici in jetrih, kjer čakajo na signal, da je potrebna njihova pomoč. Aktivirajo jih lahko IFN-α, IFN-β in TNF. Sposobne so uničevati določene tumorske celice, z virusi okužene celice, bakterije, parazite ter glive in sicer tako, da jih prisilijo v samomor. Izločajo različne citokine, denimo interferon gama – IFN-γ (ki hiperaktivira makrofage) in interlevkin IL-2 (rastni dejavnik, ki spodbuja njihovo rast in delitev) [1].

Mastociti: so celice, prisotne pod površjem izpostavljenih telesnih tkiv, njihova naloga pa je boj proti parazitom, saj so ti preveliki, da bi jih požrli fagociti. Nanje se vežejo s pomočjo protiteles IgE in nato izločijo kemikalije (degranulacija), ki parazite uničijo (med drugim histamin). Odgovorne so za pojav alergijskih reakcij (tudi anafilaktičnega šoka) [1].

Bazofilci in eozinofilci: tudi te celice se borijo proti parazitom [1].





Sliki 3 in 4: Makrofag, levo, in celica naravna ubijalka, desno, slikano z elektronskim mikroskopom (vir: ameriški Nacionalni inštitut za alergije in nalezljive bolezni; NIAID)

Pridobljeni imunski sistem

Nekateri vretenčarji, med katere spadamo tudi ljudje, pa imajo tudi **pridobljeni imunski sistem**, ki se prilagojeno odziva na specifične mikroorganizme. Aktivira in nadzoruje ga prirojeni imunski sistem [1]. Sestavljajo ga limfociti T in limfociti B:

V kostnem mozgu (angl: bone marrow) vsak dan nastane okoli milijarda limfocitov B oziroma celic B, ki nato potujejo v druge limfne organe (bezgavke, vranico ...), kjer se ob okužbah pod vplivom antigenov in citokinov (in ob pomoči limfocitov T) v t. i. germinalnih centrih aktivirajo in spremenijo

bodisi v plazmatke bodisi v spominske limfocite B [1]. V primerih, ko naletijo na ponavljajoče se antigenske molekule (recimo polisaharide pri nekaterih vrstah bakterij, kot je denimo *Streptococcus pneumoniae*), se limfociti B lahko aktivirajo tudi brez pomoči limfocitov T [3].

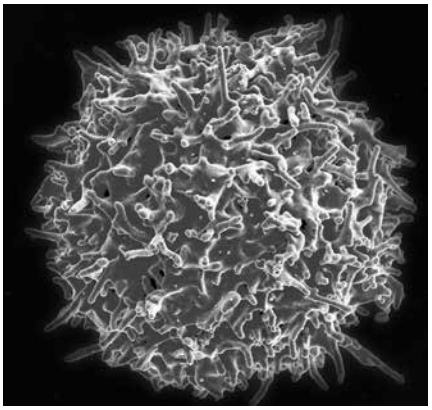
Plazmatke so proizvajalke različnih vrst protiteles (imunoglobulinov):

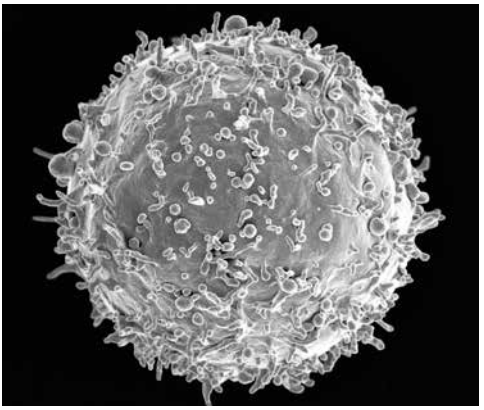
- ***IgA*:** ta protitelesa ščitijo vse telesne površine, ki jih prekriva sluznica (dihalne poti in pljuča, prebavni trakt, površine reproduktivnih organov), tako da preprečijo vezavo mikroorganizmov na njihovo površino; doječe matere jih izločajo v mleko, s čimer zaščitijo prebavni trakt novorojenčkov;
- ***IgE*:** ščitijo telo pred paraziti, lahko povzročajo tudi alergije;
- ***IgG*:** sestavljajo okoli 75 % vseh protiteles, živijo najdlje od vseh, odlična so pri označevanju mikroorganizmov in nevtralizaciji virusov in so zmožna prehajati iz materine krvi v kri zarodka prek placente;
- ***IgM*:** dobro aktivirajo sistem komplementa tudi pri okužbah z bakterijami, ki so evolucijsko razvile ovojnice, ki sicer preprečujejo vezavo njegovih beljakovin nanje [1].

Plazmatke so zmožne proizvesti okoli 100 milijard specifičnih različnim antigenom ustrezajočih protiteles [4]. Povedano drugače: limfociti B so zmožni narediti protitelesa za okužbo s kakršnimkoli patogenom. Vendar naloga protiteles ni ubijanje neželenih mikroorganizmov, temveč jih z vezavo nanje označijo za uničenje, ki ga opravijo druge celice imunskega sistema ali sistem komplementa. Nekatera protitelesa (ki jih imenujemo nevtralizirajoča) pa z vezavo na viruse onemogočajo njihov vstop v celice ali njihovo razmnoževanje. Limfociti B prav tako predstavljajo antigene limfocitom T [1].

Plazmatke, ki med okužbo proizvajajo protitelesa, živijo samo nekaj dni, vendar obstajajo tudi spominski limfociti B: dolgoživeče plazmatke in centralni spominski limfociti B. Te celice nastajajo v bezgavkah ob pomoči limfocitov T. Dolgoživeče plazmatke se nato preselijo v kostni mozeg, kjer nato še dolga leta proizvajajo manjše količine protiteles proti specifičnim patogenom, s katerimi smo prišli v stik med okužbo. Naloga centralnih spominskih limfocitov B, ki živijo v vranici in v bezgavkah, pa je ohranjati bazen dolgoživečih spominskih limfocitov B, ki sčasoma zaradi starosti umrejo [1]. Ob ponovnem srečanju s

specifičnim patogenom, lahko spominske celice takoj začnejo s proizvodnjo specifičnih protiteles in tako veliko hitreje pomagajo zamejiti okužbo.





Sliki 5 in 6: Limfocit T, levo, in limfocit B, desno, slikano z elektronskim mikroskopom (vir: ameriški Nacionalni inštitut za alergije in nalezljive bolezni; NIAID)

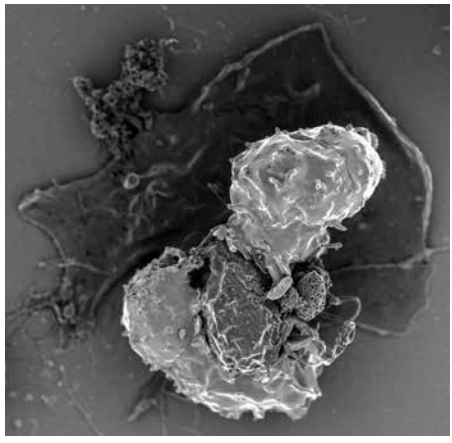
Limfociti T oziroma celice T (tako se imenujejo, ker dozorijo v žlezi timusu oziroma priželjcu) so specializirane za prepoznavanje beljakovinskih antigenov, vendar ne po telesu krožečih (kot to zmorejo limfociti B), temveč samo predstavljenih antigenov. Te jim v limfnih organih (bezgavkah, vranici) predstavijo antigen predstavitvene celice (običajno dendritične celice in makrofagi), ki so tja migrirale z mesta okužbe. Ob prepoznavi antigenov se (t. i. naivni) limfociti T aktivirajo, dozorijo (postanejo t. i. efektorske celice) in se nato s ponovnim vstopom v cirkulacijo podajo v boj proti vsiljivim mikroorganizmom [1] [5]. Limfociti T lahko dozorijo v več različnih vrst:

- *Celice T pomagalke* (oziroma celice CD4+): označujemo jih s črkama Th (T helper cells); izločajo citokine in s tem usmerjajo delovanje ostalih celic imunskega sistema. Poznamo več podtipov, najbolj znani so: Th1, Th2, Th17 in Tfh. Celice **Th1** izločajo citokine, ki pomagajo pri odzivu na znotrajcelično bakterijsko ali virusno okužbo: TNF (aktivira makrofage in celice naravne ubijalke), IFN-γ (aktivira makrofage in spodbudi proizvodnjo IgG protiteles) in IL-2 (spodbuja rast in razmnoževanje celic naravnih ubijalk in celic T ubijalk). Igrajo vlogo pri potencialnem nastanku avtoimunskih obolenj. Celice **Th2** izločajo citokine, ki pomagajo pri zunajcelični okužbi s paraziti oziroma bakterijami (denimo

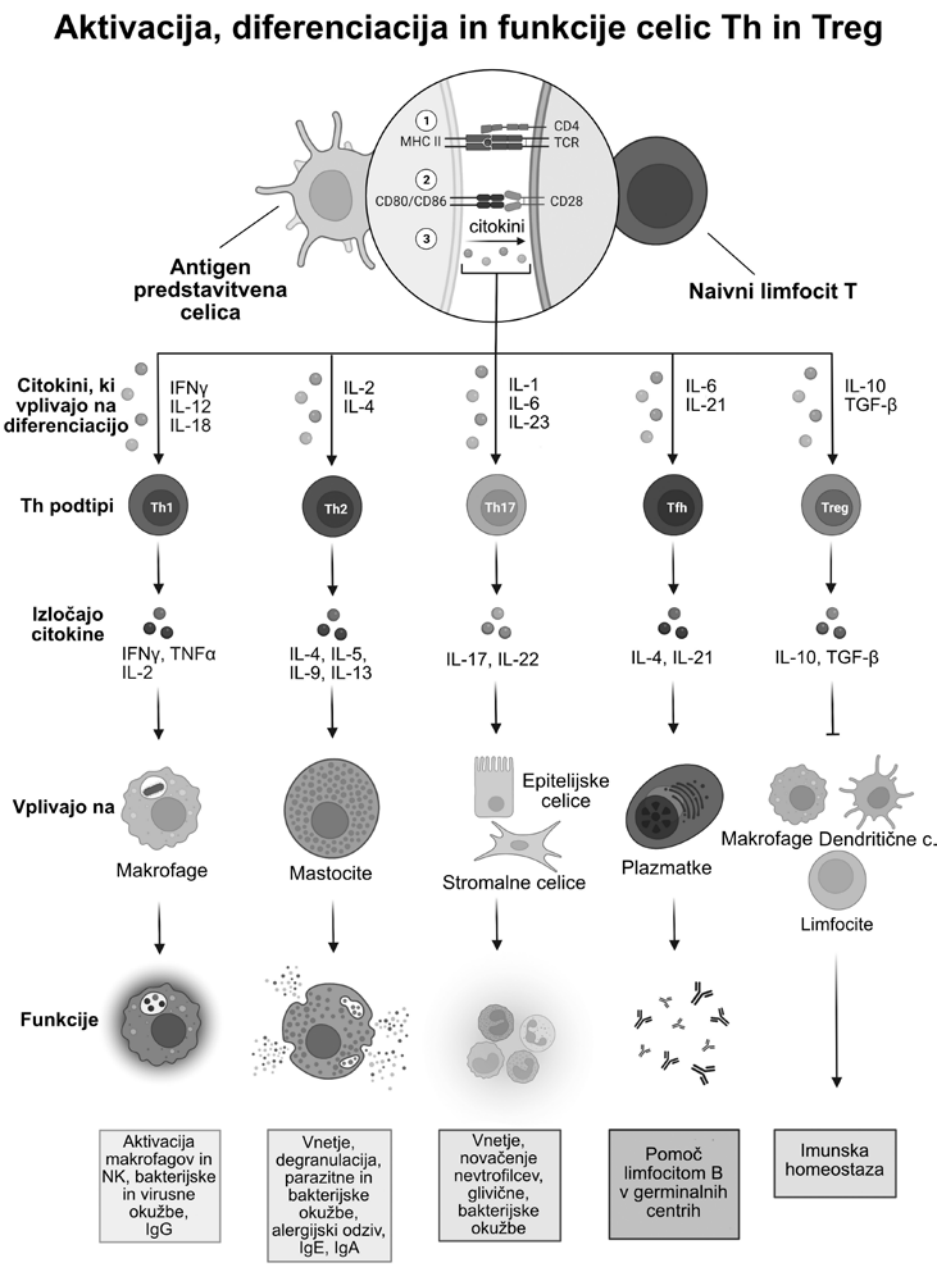
pri črevesni zastrupitvi s hrano): interlevkine IL-4 (rastni dejavnik, ki spodbudi tudi proizvodnjo IgE protiteles), IL-5 (spodbudi proizvodnjo IgA protiteles) in IL-13 (spodbudi proizvodnjo sluzi v prebavilih). Igrajo vlogo pri morebitnem nastanku alergij. Celice **Th17** pomagajo v boju z glivičnimi okužbami in zunajceličnimi bakterijami. Med drugim izločajo interlevkina IL-21 in IL-17, ki spodbujata limfocite B k proizvodnji specifičnih protiteles. IL-17 omogoča, da na mesto okužbe prispe veliko število nevtrofilcev, ki pomagajo v boju s patogeni, proti katerim so celice Th1 in Th2 razmeroma neučinkovite [1]. Celice **Tfh** najdemo v germinalnih centrih, kjer bistveno pripomorejo k usmerjeni prilagoditvi limfocitov B na patogene (ki jih je imunski sistem prepoznal kot ogrožajoče), s čimer postanejo bolj učinkoviti [6].

- *Citotoksične celice T oziroma celice T ubijalke* (tudi: celice CD8+): prepoznavajo z virusi okužene celice in sprožijo njihov samomor.
- *Spominske celice T*: si tako kot spominski limfociti B zapomnijo specifične mikroorganizme, nekatere ostanejo v bližini okužbe, nekatere pa v bezgavkah (centralne spominske celice T) in čakajo na ponovno aktivacijo.
- *Regulatorne celice T oziroma celice T zaviralke* (Treg): skrbijo za imunsko homeostazo; uravnavajo imunski sistem, da ta ne reagira čezmerno in na ta način preprečujejo potencialno škodljive učinke za telo [1].

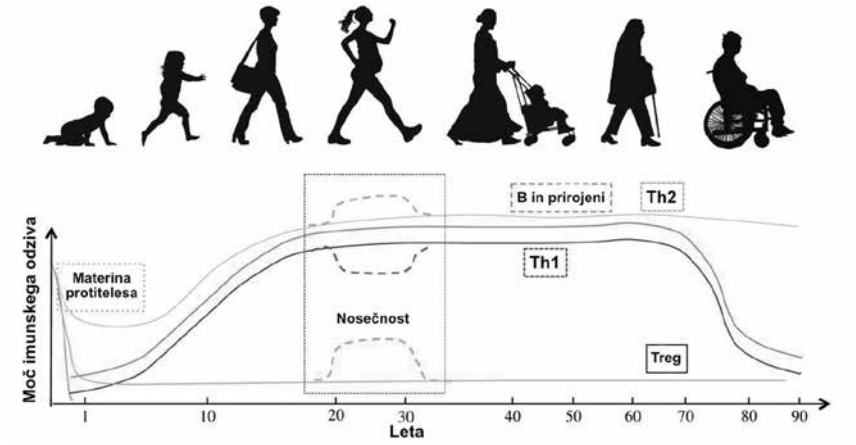
Različne molekule in celice obeh vej imunskega sistema učinkovito sodelujejo med seboj v pozitivni povratni zvezi [2], obenem pa ima imunski sistem



Slika 7: Regulatorna celica T (svetli del) v interakciji z antigen predstavitveno celico (temni del) (vir: ameriški Nacionalni inštitut za alergije in nalezljive bolezni; NIAID)



Slika 8: Poenostavljeni prikaz aktivacije, diferenciacije in funkcij celic T pomagalk in regulatornih celic T (vir: prirejeno po Sethu Keslo/Wikimedia Commons)



Slika 9: Moč imunskega odziva v različnih starostnih obdobjih: zgornja črta predstavlja Th2-odziv, spodnja črta predstavlja delovanje regulatornih celic T (Treg), srednji črti pa predstavljata Th1-odziv (Th1) ter odziv prirojenega imunskega sistema in odziv celic B (B in prirojeni). Območje v kvadratu predstavlja obdobje nosečnosti (vir: prirejeno po [7])

vgrajenih več različnih varovalk, ki preprečujejo njegovo nepotrebno oziroma čezmerno aktivacijo, ki bi lahko poškodovala lastne celice in tkiva [1].

Moč imunskega odziva je v različnih starostnih obdobjih našega življenja različna (slika 9). Imunski sistem mora pri otroku najprej dozoreti, pri starejših ljudeh pa začne počasi pešati. Naš imunski sistem se z leti razvija (tudi na podlagi različnih okužb in cepljenj). Noseče ženske denimo spremenijo oziroma prilagodijo svoj imunski odziv (T celični odziv se nagne v smer Th2) [7].

Kljub širokemu arzenalu orožja v našem imunskem sistemu pa obstajajo določeni mikroorganizmi, katerih imunski sistem po okužbi ne uspe popolnoma odstraniti iz telesa, zato ostanejo v naših telesih v mirujoči obliki do naše smrti (razen, če nam odpornost močno ne upade, pri čemer ponovno sprožijo bolezen). Takšni mikroorganizmi so denimo nekateri herpes virusi (Epstein-Barr virus, citomegalovirus) ali bakterija, ki povzroča tuberkulozo, *Mycobacterium tuberculosis* [7] [5].

Razvoj imunskega sistema v prvem letu otrokovega življenja bomo spoznali v poglavju *Cepljenje dojenčkov je zaradi nerazvitega imunskega sistema in prisotnosti materinih protiteles neučinkovito in nesmiselno*, sedaj pa poglejmo, kako delujejo cepiva, ter kakšne vrste cepiv poznamo.

2

Literatura

[1] L. Sompayrac, *How the immune system works*, 5th ed. Wiley Blackwell, 2016.

[2] J. Omersel *et al.*, *Imunski sistem - Ključni obrambni sistem človeškega organizma*. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2017.

[3] S. Weller *et al.*, "T-independent responses to polysaccharides in humans mobilize marginal zone B cells prediversified against gut bacterial antigens," *Sci. Immunol.*, vol. 8, no. 79, p. eade1413, Jan. 2023, doi: 10.1126/sciimmunol.ade1413.

[4] E. C. Semmes, J.-L. Chen, R. Goswami, T. D. Burt, S. R. Permar, and G. G. Fouda, "Understanding Early-Life Adaptive Immunity to Guide Interventions for Pediatric Health," *Front. Immunol.*, vol. 11, Jan. 2021, doi: 10.3389/fimmu.2020.595297.

[5] J. Charles A Janeway, P. Travers, M. Walport, and M. J. Shlomchik, "The course of the adaptive response to infection," in *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition*, Garland Science, 2001. Accessed: Oct. 04, 2024. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27125/

[6] S. Crotty, "T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease," *Immunity*, vol. 41, no. 4, pp. 529–542, Oct. 2014, doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.004.

[7] A. K. Simon, G. A. Hollander, and A. McMichael, "Evolution of the immune system in humans from infancy to old age," *Proc R Soc B*, vol. 282, no. 1821, p. 20143085, Dec. 2015, doi: 10.1098/rspb.2014.3085.

3

DELOVANJE IN VRSTE CEPIV

Naravne okužbe, kot bomo videli v nadaljevanju, so lahko zelo nevarne, celo smrtne (sprožijo pa lahko tudi nastanek avtoimunskih obolenj [1] ter določenih vrst raka [2] [3]). Razlog, da so okužbe lahko nevarne, je v tem, da čeprav ima naš imunski sistem na voljo širok spekter preprek ter bioloških in kemičnih orožij, traja okoli enega tedna, preden se celice pridobljenega imunskega sistema aktivirajo, ustrezno namnožijo, učinkovito napadejo vsiljivce in prevesijo tehtnico boja nam v prid. V tem času se nekateri patogeni kljub trudu prirojenega imunskega sistema lahko tako razmnožijo, da lahko postanejo življenjsko ogrožajoči. Po uspešno preboleli naravni okužbi v telesu ostanejo spominski limfociti B in T, ki ostajajo v stanju pripravljenosti za primer, če bi se naše telo ponovno srečalo z istim povzročiteljem bolezni. V tem primeru se aktivirajo takoj in se že v nekaj dneh namnožijo in izdelajo zaščitno raven protiteles ter s tem preprečijo pojav bolezni [4]. V krvi se ohranijo več deset let in povečini omogočajo hiter imunski odziv tudi, če se je raven protiteles v krvi zmanjšala pod zaščitno mero [5].

Princip cepljenja je v tem, da s simulacijo naravne okužbe celice pridobljenega imunskega sistema pripravi vnaprej, da se lahko ob morebitni kasnejši naravni okužbi odzovejo takoj, preprečijo njeno razraščanje in s tem preprečijo nepotrebno trpljenje, trajne posledice ali celo smrt. Cepiva torej na nadzorovan način učijo naše telo, kako prepoznati in kako se spopasti z morebitnimi prihodnjimi vsiljivci. Vendar pa vsa cepiva ne delujejo enako.

Imunski odziv pri živih in mrtvih cepivih

Mikroorganizmi v **živih cepivih** so oslabljeni; sicer imajo sposobnost razmnoževanja po telesu (s čimer posnemajo naravno okužbo), vendar ne povzročijo bolezni. Imunski odziv je zaradi tega močan, količina protiteles IgG je velika in posledično ta preidejo iz krvi tudi v sluznico, kjer se mikroorganizmi običajno naselijo najprej. Na ta način preprečujejo sámo naselitev neželenih

mikroorganizmov, s tem pa preprečujejo okužbo (to imenujemo sterilizacijska imunost). Ker pride do razmnoževanja živega patogena, ni pomembno, kam cepiva vbrizgamo: lahko v mišico ali pod kožo [5].

Pri **mrtvih cepivih** pa mikroorganizmi (ali deli mikroorganizmov) nimajo sposobnosti razmnoževanja (so inaktivirani), zato antigeni ostajajo lokalizirani na mestu vbrizganja. Za mrtva cepiva priporočajo dajanje v mišico, kjer je še vedno dovolj dendritičnih celic, katerih imunski odziv pa ni nagnjen samo v smer celične Th1 imunosti (tako kot pri kožnih dendritičnih celicah). Mrtvim cepivom dodajajo adjuvanse, da vzpodbudijo tudi imunski odziv tipa Th2. Mrtva cepiva uspejo sprožiti nastanek zadostne količine protiteles za zaščito pred širjenjem mikroorganizmov po telesu in s tem pred nastankom bolezni. Vendar jih ne nastane zadosti, da bi prešla v sluznico in omogočila sterilizacijsko imunost. Mrtva cepiva zato ne preprečujejo okužb in posledično lahko tudi cepljen človek postane njihov prenašalec, čeprav se pri njem bolezen ne razvije (ali pa se razvije v milejši obliki). Kljub temu je cepljen človek šibkejši prenašalec kot necepljen oboleli človek. Primer takšnega cepiva je recimo DTaP, *acelularno* cepivo proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju. Mrtva cepiva moramo dajati v več odmerkih, da se razvije zadostna raven protiteles [5].

Acelularna cepiva proti oslovskemu kašlju namesto celih inaktiviranih bakterij *Bordetella pertussis* (kot je to značilno za *celularna* cepiva) vsebujejo samo inaktiviran toksin (toksoid) bakterije *B. pertussis*, ali pa toksoid skupaj z drugimi antigeni *B. pertussis* (filamentozni hemaglutinin, pertaktin in fimbrije tipa 2 in 3). Acelularna cepiva proti oslovskemu kašlju ponavadi označujemo s kratico aP (trojna acelularna cepiva proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju pa z DTaP) [6].

Vrste cepiv

Ko znanstveniki načrtujejo izdelavo cepiva, jemljejo v obzir več različnih dejavnikov, med drugim, kako se naš imunski sistem odziva na okužbo z določenimi mikroorganizmi, katera je ciljna populacija za cepljenje in kakšna je najbolj primerna tehnologija za izdelavo cepiva [7]. Obstaja več različnih vrst cepiv:

Živa oslabljena cepiva

Vsebujejo žive, toda oslabljene mikroorganizme. Oslabijo jih tako, da jih dlje časa gojijo v različnih medijih (denimo celičnih kulturah ali piščančjih zarodkih) s prehajanjem iz ene serije v drugo, pri čemer virusi sčasoma izboljšajo sposobnost razmnoževanja v teh medijih, obenem pa jim oslabi sposobnost razmnoževanja v človeških celicah. Oslabljeni mikroorganizmi se v telesu lahko vseeno razmnožujejo, vendar, kot omenjeno, ne povzročijo bolezni. Takšna cepiva izzovejo močan imunski odziv, ki v veliko primerih traja vse življenje [5] [7] [8] [9].

Slaba stran živih cepiv je, da niso primerna za cepljenje imunsko oslabelih oseb, saj te lahko zbolijo za boleznijo, ki naj bi jo cepiva preprečevala. Prav tako jih je treba hraniti pri nizkih temperaturah, to pa omejuje njihovo uporabo v državah v razvoju, kjer je velikokrat problem preskrba z električno energijo [7] [8].

Primeri živih cepiv so: proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (kombinirano cepivo OMR), proti noricam, proti rotavirusu, oralno cepivo proti otroški paralizi, proti črnim kozam in rumeni mrzlici [7].

Mrtva inaktivirana cepiva

Vsebujejo mrtve cele mikroorganizme, ki jih inaktivirajo bodisi toplotno bodisi s kemičnimi snovmi (na primer formaldehidom). Običajno ne izzovejo tako dobrega imunskega odziva kot živa cepiva, zato jim je treba za izboljšanje imunskega odziva dodajati t. i. adjuvanse ter ljudi cepiti z več odmerki [5] [7] [8].

Primeri inaktiviranih cepiv so: proti hepatitisu A, določena cepiva proti gripi, celularno cepivo proti oslovskemu kašlju (običajno v okviru kombiniranega cepiva proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju; DTP), inaktivirano cepivo proti otroški paralizi in cepivo proti steklini [7].

Podenotna (subunit) cepiva

Vsebujejo samo ključne dele mikroorganizmov, ki izzovejo imunski odziv. To so ponavadi površinski antigeni (glikoproteini ali polisaharidi), ki jih pridobijo iz mikroorganizmov (in prečistijo). Posamezne antigene (denimo

dele bakterijskih ovojnic) je možno povezati tudi z določenimi proteini in na ta način povečati imunogenost. Takim cepivom pravimo **konjugirana cepiva**. Antigene lahko pridobijo tudi s pomočjo drugih mikroorganizmov (na primer bakterije *E. coli*) in genske tehnologije (v izbrani mikroorganizem vstavijo genski zapis za želeni antigen in mikroorganizem ga začne izdelovati). Takim cepivom pravimo **rekombinantna cepiva** [5] [7] [8] [9].

Ta cepiva so primerna tudi za ljudi z imunsko pomanjkljivostjo. Za vzpostavitev dobrega imunskega odziva je potrebnih več odmerkov.

Primeri takih cepiv so: proti humanemu papiloma virusu (rekombinantno), proti hepatitisu B (rekombinantno), proti hemofilusu influence tipa B (konjugirano), acelularno cepivo proti oslovskemu kašlju (pri nas na voljo v okviru kombiniranega cepiva proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju; DTaP oziroma 6-valentno cepivo proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški paralizi, hepatitisu B in hemofilusu influence tipa B [10]), proti pnevmokokom (konjugirano) in meningokokom (konjugirano) [7] [8].

Toksoidi

Nekatere bolezni ne povzročajo sami mikroorganizmi, temveč toksini, ki jih izločajo v našem telesu. Cepiva proti tem boleznim zato vsebujejo njihove inaktivirane toksine (toksoide). Za vzpostavitev dobre imunosti je potrebnih več odmerkov [7] [8] [9].

Primeri takšnih cepiv so cepiva proti davici in tetanusu [7] ter cepivo proti botulizmu [11], ki je bilo v ZDA na voljo med letoma 1965 in 2011 za delavce v določenih poklicih [12].

Vektorska cepiva

Vsebujejo samó gensko informacijo (DNK) za izdelavo antigena, ki jo vektor (običajno neškodljiv spremenjeni virus, denimo adenovirus) prenese v človeške celice. Te nato začnejo s pomočjo celičnih mehanizmov izdelovati antigene, ki jih nato celice imunskega sistema prepoznajo in sprožijo imunski odziv [7] [8].

Primeri takšnih cepiv so nekatera cepiva proti covidu-19 [7].

mRNK cepiva

Podobno kot vektorska cepiva uporabijo gensko informacijo, ampak v obliki informacijske RNK (messenger RNK oziroma mRNK). Tudi v tem primeru naše celice začnejo izdelovati antigene in s tem omogočijo imunski odziv [7] [8].

Primeri takšnih cepiv so prav tako nekatera cepiva proti covidu-19 [7].

Kaj točno vsebujejo posamezna cepiva? To vprašanje bomo natančno obravnavali v nadaljevanju knjige, zdaj pa naprej poglejmo zgodovinski razvoj cepiv ter kratek opis znanstvene metode.

3

Literatura

[1] L. Sompayrac, *How the immune system works*, 5th ed. Wiley Blackwell, 2016.

[2] K. Yusuf, V. Sampath, and S. Umar, "Bacterial Infections and Cancer: Exploring This Association And Its Implications for Cancer Patients," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, no. 4, p. 3110, Feb. 2023, doi: 10.3390/ijms24043110.

[3] J. T. Schiller and D. R. Lowy, "An Introduction to Virus Infections and Human Cancer," *Recent Results Cancer Res. Fortschritte Krebsforsch. Progres Dans Rech. Sur Cancer*, vol. 217, pp. 1–11, 2021, doi: 10.1007/978-3-030-57362-1_1.

[4] J. Charles A Janeway, P. Travers, M. Walport, and M. J. Shlomchik, "The course of the adaptive response to infection," in *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition*, Garland Science, 2001. Accessed: Oct. 04, 2024. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27125/

[5] A. Kraigher, A. Ihan, and T. Avčin, *Cepljenje in cepiva - dobre prakse varnega cepljenja: univerzitetni učbenik za študente medicinske in zdravstvene fakultete*. Ljubljana: Sekcija za preventivno medicino SZD : Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD : Inštitut za varovanje zdravja RS, 2011.

[6] K. K. Dewan, B. Linz, S. E. DeRocco, and E. T. Harvill, "Acellular Pertussis Vaccine Components: Today and Tomorrow," *Vaccines*, vol. 8, no. 2, Art. no. 2, Jun. 2020, doi: 10.3390/vaccines8020217.

[7] U.S. Department of Health and Human Services, Office of Infectious Disease and HIV/AIDS Policy, "Vaccine Types." Accessed: Oct. 29, 2024. [Online]. Available: https://www.hhs.gov/immunization/basics/types/index.html

[8] National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, "Vaccine Types." Accessed: Oct. 29, 2024. [Online]. Available: https://www.niaid.nih.gov/research/vaccine-types

[9] The College of Physicians of Philadelphia, "Different Types of Vaccines." Accessed: Jul. 19, 2018. [Online]. Available: https://www.historyofvaccines.org/content/articles/different-types-vaccines

[10] Slovensko zdravniško društvo, Združenje za pediatrijo, "Oslovski kašelj." Accessed: Feb. 12, 2024. [Online]. Available: https://www.cepljenje.info/bolezni-in-cepiva-zanje/oslovski-kaselj

[11] G. Sundeen and J. T. Barbieri, "Vaccines against Botulism," *Toxins*, vol. 9, no. 9, p. 268, Sep. 2017, doi: 10.3390/toxins9090268.

[12] CDC, "Notice of CDC's Discontinuation of Investigational Pentavalent (ABCDE) Botulinum Toxoid Vaccine for Workers at Risk for Occupational Exposure to Botulinum Toxins." Accessed: Nov. 07, 2024. [Online]. Available: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6042a3.htm

4

ZGODOVINA CEPIV IN CEPLJENJA

Zgodovina cepiv in cepljenja

Cepljenje se je v različnih delih sveta v svoji najbolj primitivni obliki pojavilo že vsaj okoli 500 let nazaj. Zdrave ljudi so izpostavljali okuženim krastam bolnikov s črnimi kozami, tako da so jih ljudem med drugim vtirali v napraskano kožo ali so jih ti zdrobljene inhalirali skozi nos. Temu postopku rečemo **variolacija**. V Indiji so brahmani, predstavniki najvišje kaste, prakticirali obliko variolacije že v 16. stoletju. Tudi na Kitajskem so uporabljali variolacijo, kar dokazujejo medicinska besedila iz sredine 18. stoletja. Variolacija se je razširila tudi drugam, med drugim v Turčijo, kjer je to prakso spoznala lady Mary Wortley Montagu, žena britanskega veleposlanika, katere brat je umrl za črnimi kozami, sama pa je bila zaradi njih iznakažena. Variolacija je bila v Turčiji splošno razširjena in Wortley Montagu je opažala, da črne koze v tej državi ne prizadenejo tolikšnega števila ljudi kot v Angliji. Leta 1721 je bila njena hči prvi človek, na katerem so v Angliji izvedli variolacijo. Angleški zdravniki so že v letih 1713 in 1716 izvedeli za to prakso, ko sta jo v svojih pismih angleški znanstveni akademiji (The Royal Society) opisala zdravnika Emanuel Timoni in Giacomo Pilarino, vendar ni vzbudila širšega zanimanja. Sta pa pismi vzbudili pozornost ameriškega puritanskega duhovnika Cottona Matherja, ki je začel promovirati variolacijo v Bostonu v Združenih državah. Variolacija je učinkovito zaščitila veliko večino prejemnikov [1]. Ljudje, ki so bili izpostavljeni variolaciji, so običajno razvili simptome, podobne črnim kozam (vročino, izpuščaje) [2], vendar pa ta postopek ni bil zanesljiv in varen (po današnjih standardih), saj je obenem do 3 % ljudi umrlo, ker so zaradi variolacije dobili črne koze [1].

V podeželskih predelih Anglije so se od časa do časa pojavljali izbruhi govejih koz pri živini. Ljudje so začeli opažati, da kmetje, ki so zboleli za govejimi kozami, kasneje niso zbolevali za črnimi kozami. Leta 1774 je angleški kmet Benjamin Jesty namerno okužil ženo in dva otroka z govejimi kozami, da bi jih



Slika 1: Edward Jenner (vir: portret James Northcote/ Wellcome Images)

zaščitil pred izbruhom črnih koz. Eksperiment je deloval in Jesty je prvi, ki je uspešno cepil proti **črnim kozam**. Leta 1796 je dr. Edward Jenner dokazal, da se goveje koze lahko širijo s človeka na človeka. To je omogočalo cepljenje širše množice ljudi brez potrebnega zanašanja na občasne izbruhe bolezni med živino. Svoje izsledke je objavil v knjigi *Variolae Vaccinae* leta 1798 in vzbudil pozornost medicinske javnosti. Tako se je razvila prva oblika cepljenja proti črnim kozam, in sicer načrtni prenos s človeka na človeka (z roke na roko). Prvi, ki je (leta 1800) uporabil izraz 'cepljenje' (vaccination), pa je bil Jennerjev prijatelj Richard Dunning. Kasneje so začeli virus načrtno gojiti v kravah in ljudi cepili z limfo okužene živali. Do sredine 19. stoletja je ta metoda prevladala. Nato so na podlagi priporočil Roberta Kocha začeli uporabljati glicerin za večjo obstojnost limfe, kar je omogočilo stabilnejšo dobavo in bolj kakovostno limfo. Ob koncu 19. stoletja je uporaba z glicerinom obdelane telečje limfe postala standard [1].



Slika 2: Louis Pasteur (vir: Félix Nadar/ Wellcome Images)

Naslednje veliko delo je opravil Louis Pasteur, ki je uporabil koncepte, ki so se razvijali desetletja pred tem: oslabitev in modifikacija povzročiteljev bolezni, povrnitev virulence in potrebo po nadomestitvi prenosa z osebe na osebo z nečim bolj varnim. Konec 70-ih let 19. stoletja je začel s poskusi na piščancih (s piščančjo kolero) in prvi uspel oblikovati sodoben koncept izdelave cepiv: v laboratoriju z uporabo mikroorganizma, ki povzroča bolezen. Začel je razvijati tudi cepivo proti **antraksu** (povzročitelja tega je leta 1850 prvi odkril Casimir Davaine). Vendar je bil veterinar Henry Toussaint prvi, ki mu je uspelo razviti cepivo proti antraksu (leta 1880). Toussaint je okuženo kravjo kri segreval 10 minut na 55 ^{0}C, jo obdelal s fenolom in filtriral ter z njo naredil uspešne poskuse na živalih. Kasneje je poskuse, ki so dejanjsko predstavljali prve takšne nadzorovane znanstvene eksperimente, uspešno ponovil še Pasteur [1].

Pasteur je leta 1885 tudi prvi uspešno cepil proti **steklini,** in sicer človeka, ki ga je ugriznil stekel pes. Njegovo cepivo je vsebovalo posušeno okuženo zajčjo hrbtenjačo. Javnost (tudi medicinska) je bila zgrožena in je Pasteurjevemu posegu nasprotovala, vendar se je z leti izkazalo, da njegovo cepivo deluje, saj je s tem rešil na desetine ljudi, ki bi sicer razvili steklino in umrli [1].

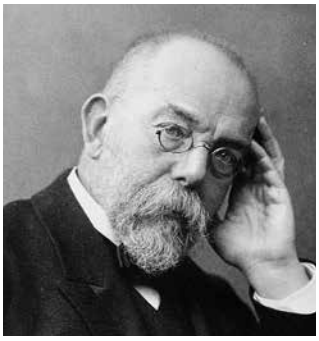
Filippo Pacini je že leta 1854 odkril povzročitelja kolere, bakterijo *Vibrio cholerae*, ki pa jo je uspelo izolirati šele Robertu Kochu leta 1883 [3]. Leta 1880 je nemški patolog Karl Eberth odkril povzročitelja tifusa, *Salmonello typhi*, leta 1884 pa je Georgu Gaffkyju prvemu uspelo bakterijo namnožiti v kulturi [4]. Leta 1883 je Edwin Klebs odkril bakterijo, ki povzroča davico, *Corynebacterium diphtheriae,* leto kasneje pa jo je Friedrich Löffler uspešno namnožil v kulturi [5]. Leta 1894 sta Shibasaburo Kitasato in Alexandre Yersin neodvisno odkrila povzročitelja kuge, bakterijo *Yersinio pestis* [1].

Leta 1884 je Elie Mečnikov skoval **teorijo o celični imunosti**. Celice, ki požirajo in uničujejo neželene mikroorganizme, je poimenoval fagociti. Leta 1888 sta Emile Roux in Alexandre Yersin ugotovila, da bakterija davice izloča močan toksin, dve leti kasneje pa sta Kitasato in Emil von Behring v serumu živali, okuženih z nizkimi odmerki tetanusnega in davičnega toksina, odkrila 'protitoksin'. V resnici sta odkrila **protitelesa** (termin, ki ga je prvi uporabil Paul Ehrlich, ki je močno prispeval k razumevanju interakcij med antigeni in protitelesi) [1].

Po letu 1886 se je z znanstvenim delom Američanov Daniela Elmerja Salmona in Theobalda Smitha ter Francozov Emila Rouxa in Charlesa Chamberlaina na cepivu proti koleri pojavil koncept mrtvih inaktiviranih cepiv. Desetletje kasneje so poleg cepiva proti **koleri** (Wilhelm Kolle) razvili tudi inaktivirana cepiva proti **tifusu** (Richard Pfeiffer, Wilhelm Kolle, Almroth Wright) in **kugi** (Waldemar Haffkine). Haffkine je prav tako bistveno prispeval k znanju o pravilnem izvajanju nadzorovanih eksperimentov [1].

Na začetku 20. stoletja so bila torej v uporabi naslednja cepiva: proti črnim kozam, proti steklini, proti tifusu, koleri in kugi, poleg tega so opravljali imunizacijo s protitoksini (protitelesi) **davice** in **tetanusa**. Kmalu so odkrili, da toksina davice in tetanusa lahko kemično inaktivirajo. Theobald Smith je leta 1907 dokazal, da inaktivirana toksina davice in tetanusa (toksoida) vzbudita imunski odziv pri morskih prašičkih. Toksoide so nato še vedno

aplicirali skupaj z antitoksini. Leta 1923 pa sta Alexander Glenny in Barbara Hopkins uspela inaktivirati toksin davice s formalinom, istega leta je Gaston Ramon razvil tudi toksoid davice, ki ga je bilo možno za cepljenje uporabiti neodvisno. Skupaj s Christianom Zoellerjem sta nekaj let kasneje razvila prvo samostojno cepivo proti tetanusu [1].



Slika 3: Robert Koch (vir: Wilhelm Fechner/ Wikimedia Commons)

Leta 1882 je Robert Koch uspel izolirati povzročitelja tuberkuloze, bakterijo *Mycobacterium tuberculosis* [6]. Kochova raziskovalna skupina je prav tako razvila kulturo iz agarja (za gojenje mikroorganizmov) in posodico petrijevko (v kateri jih razmnožujejo) [3]. Leta 1906 sta Albert Calmette in Camille Guérin začela s kultivacijo bakterije, ki običajno povzroča tuberkulozo pri živini (*Mycobacterium bovis*), z namenom izdelati cepivo proti človeški **tuberkulozi**. Trajalo je trinajst let slabljenja bakterijskega seva, da sta prišla do seva, ki ga zdaj poznamo kot BCG (bacilus Calmette-Guérin). S kliničnimi študijami na otrocih so začeli leta 1921, cepivo proti tuberkulozi pa je prišlo na trg leta 1927 [1].

Istega leta sta dve raziskovalni skupini v Afriki neodvisno uspeli izolirati virus **rumene mrzlice**. Štiri leta kasneje je E. W. Goodpasture uvedel gojenje virusov v kokošjih jajcih, kar je predstavljalo precejšen napredek v stroškovnem smislu kot tudi v smislu varnosti v primerjavi s prejšnjimi tehnikami gojenja (denimo v dihurjih in miših) [1]. Max Theiler in Hugo Smith sta s pomočjo kokošjih fibroblastov uspela razviti oslabljeni sev 17D, ki se je izkazal za varnega in učinkovitega in se še danes uporablja v cepivih proti rumeni mrzlici [1] [7].

Leta 1933 so Wilson Smith, Patrick Laidlaw in Christopher Andrewes uspeli izolirati virus influence A (ki povzroča gripo), tri leta kasneje pa so Frank Horsfall in sodelavci na tej podlagi uspeli izdelati živo cepivo proti **gripi**, Thomas Francis in Thomas Magill pa inaktivirano cepivo proti gripi. Leta 1940 sta Francis in Magill uspela izolirati virus influence B in postalo je jasno, da gripo povzroča več različnih sevov. V sezoni 1947, ko cepivo proti gripi ni učinkovito delovalo, pa je postalo jasno, da je virus vsako leto antigensko drugačen [1].



Slika 4: Pearl Kendrick (vir: Wellcome Images/ Wikimedia Commons)

Leta 1900 sta Jules Bordet in Octave Gengou prvič uspela opazovati povzročitelja oslovskega kašlja, bakterijo *Bordetello pertussis,* šest let kasneje pa jima jo je uspelo tudi namnožiti. Prve klinične študije glede učinkovitosti cepiva proti **oslovskemu kašlju** je izvedel Thorvald Madsen na Ferskih otokih v letih 1923 in 1924. Ugotovil je, da ni preprečilo bolezni, je pa pri cepljenih zmanjšalo smrtnost in možnosti za težji potek bolezni. V 30-ih letih 20. stoletja sta Grace Eldering in Pearl Kendrick izboljšali postopek gojenja bakterije in razvili mrtvo celično cepivo proti oslovskemu kašlju ter ga uspešno testirali v klinični študiji na okoli 1500 otrocih. Do srede 40-ih let 20. stoletja so začeli cepivo v ZDA na široko uporabljati. Leta 1948 je na trg prišlo prvo kombinirano cepivo proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (DTP) [1].

V drugi polovici 20. stoletja je na razvoj cepiv močno vplivala tehnika gojenja virusov v celičnih kulturah. Prva sta celično kulturo uspešno uporabila Hugh in Mary Maitland z Univerze v Manchestru leta 1928. Njuno delo so po drugi svetovni vojni v pediatrični bolnišnici v Bostonu v ZDA nadaljevali John Enders, Fred Robbins in Thomas Weller, ki jim je uspelo namnožiti viruse v človeški celični liniji. Prvo cepivo, ki so ga izdelali s pomočjo celične linije, je bilo 3-valentno inaktivirano cepivo proti **otroški paralizi**, ki ga je v 50-ih letih 20. stoletja razvil Jonas Salk. Leta 1954 so izvedli veliko randomizirano dvojno slepo klinično študijo na več kot milijon in pol otrocih. Rezultati so leto kasneje pokazali, da je cepivo učinkovito in varno, zato so ga tudi takoj odobrili za uporabo. Dovoljenje za izdelavo cepiva je dobilo šest podjetij, ki pa niso ustrezno nadzorovala kakovosti. Nekatera cepiva so bila premalo oslabljena, zato je 260 otrok razvilo paralitično obliko otroške paralize, 10 pa jih je umrlo. Po poostritvi varnostnih standardov je program cepljenja naprej

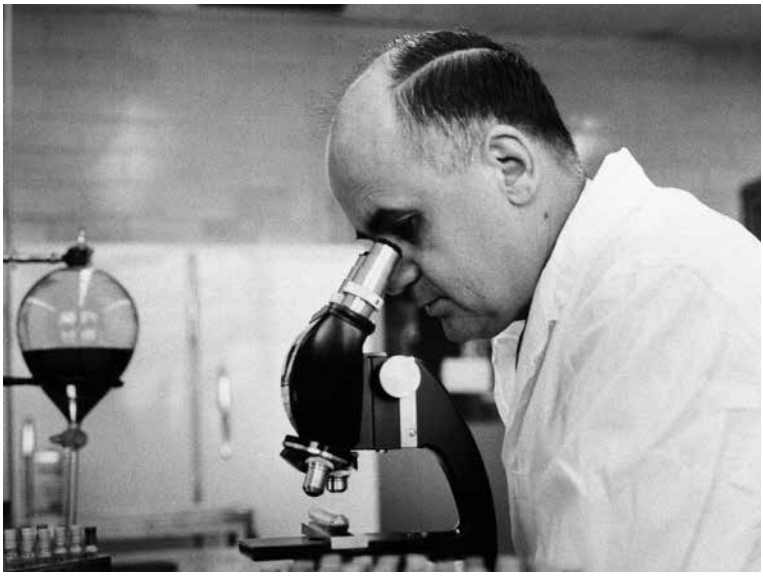


Slika 5: Jonas Salk (vir: prirejeno po SAS Scandinavian Airlines/ Wikimedia Commons)

potekal nemoteno brez takšnih neželenih učinkov. Kljub uspehu Salkovega cepiva so nekateri drugi raziskovalci razvijali tudi živo cepivo proti otroški paralizi. Ker v ZDA ni dobil dovoljenja za izvedbo klinične študije za cepivo, jo je Albert Sabin uspešno izvedel v Sovjetski zvezi. Dokazal je, da je oralno živo cepivo učinkovito in leta 1960 je dobilo dovoljenje za promet tudi v ZDA [1]. Več o cepivu proti otroški paralizi in naporih za njeno izkoreninjenje lahko preberete v poglavju *Napori za izkoreninjenje otroške paralize*.

Leta 1954 sta John Enders in Thomas Chalmers Peebles uspela izolirati virus ošpic [5]. V 60-ih letih 20. stoletja so uspeli izolirati virus rdečk in ga oslabiti v celični kulturi (Tom Weller). Enak uspeh so dosegli z virusoma ošpic (Maurice Hilleman, Anton Schwarz) in mumpsa (Maurice Hilleman) [1]. Leta 1963 so razvili cepivo proti ošpicam, leta 1971 pa je Maurice Hilleman razvil kombinirano cepivo proti **ošpicam, mumpsu in rdečkam** (cepivo OMR) [8].

V 70-ih letih 20. stoletja je Michiaki Takahashi razvil cepivo proti **noricam**, ki so ga pred odobritvijo na Japonskem in v nekaterih evropskih državah uspešno preizkusili v velikih kliničnih študijah. Leta 1995 so ga odobrili tudi v ZDA. Že v 19. stoletju so opazili povezavo med noricami in pojavom pasovca. Leta 2006 so v ZDA odobrili cepivo proti **pasovcu** (Zostavax) [1].



Slika 6: Dr. Maurice Hilleman leta 1963 preverja razmnoževanje virusov v kulturi (vir: Associated Press/Alamy Stock Photo)

Leta 1965 so na Japonskem razvili in odobrili cepivo proti **japonskemu encefalitisu**. Dolgo časa so ga izdelovali s pomočjo mišjih možganov, vendar so nato zaradi večje varnosti prešli na izdelavo s pomočjo celic vero (ledvična celična linija afriške zelene opice). To cepivo druge generacije so v ZDA odobrili leta 2009. Z leti so izboljšali tudi izdelavo cepiva proti steklini (viruse so začeli gojiti s pomočjo humanih diploidnih celic) [1].

Leta 1979 sta Maurice Hilleman in Phil Provost uspela namnožiti virus **hepatitisa A** v celični kulturi, leta 1986 pa sta uspela izdelati tudi prvo inaktivirano cepivo proti bolezni, ki jo pozroča [1].

Leta 1980 so Heinz, Kunz in Fauma uspeli izboljšati inaktivirano cepivo proti **klopnemu meningoencefalitisu** [1].

Proti koncu 70-ih let 20. stoletja je tehnologija tako napredovala, da so bili znanstveniki sposobni identificirati različne dele bakterijskih oziroma virusnih povzročiteljev bolezni. Pojavila se je nova kategorija podenotnih (subunit) cepiv iz očiščenih delov mikroorganizmov (proteinov, polisaharidov, konjugirana cepiva). Na ta način so v 80-ih letih 20. stoletja uspeli izdelati acelularno cepivo proti oslovskemu kašlju, pa tudi izboljšati cepiva proti **pnevmokokom** in **meningokokom** ter **hemofilusu influence tipa B** [1].

Leta 1965 je Baruch Blumberg odkril virus **hepatitisa B** [8]. Po odkritju, da je površinski antigen virusa hepatitisa B (HBsAg) imunogen, vendar ne povzroča bolezni, so se začeli napori za izdelavo cepiva. To je leta 1981 uspelo Hillemanu in sodelavcem. Cepivo prve generacije so izdelovali na podlagi krvne plazme okuženih ljudi, vendar pa so že pet let kasneje uspeli izdelati prvo rekombinantno cepivo [1].

Leta 1975 so prvič opisali bolezen **lymsko boreliozo**, leta 1999 pa je na trg prišlo rekombinantno cepivo proti tej bolezni. Samo tri leta kasneje so ga prenehali izdelovati [1]. Zakaj točno, lahko preberete v poglavju *Kaj se je zgodilo s cepivom proti lymski boreliozi (boreliji)?*

Razvoj cepiva proti **humanemu papiloma virusu** je trajal petnajst let in leta 2006 je prišlo na trg prvo 4-valentno rekombinantno cepivo (leta 2014 so odobrili 9-valentno cepivo proti HPV) [1].

V 90-ih letih 20. stoletja so se pojavile nove tehnike izdelave cepiv: preraz-vrščanje genetskega materiala, reverzna genetika in adaptacija virusov, da se lahko razmnožujejo pri nižjih temperaturah (denimo pri 32 ^{0}C v nosni votlini, ne pa pri 37 ^{0}C v telesu). To je omogočilo razvoj bolj imunogenih intranazalnih **živih cepiv proti gripi** [1].



Slika 7: H. Fred Clark, levo, in Paul Offit, desno, leta 2009 (vir: Children's Hospital of Philadephia/Wikimedia Commons)

Albert Kapikian in sodelavci so leta 1998 razvili oralno cepivo proti **rotavirusu**, vendar je leto kasneje sistem spremljanja neželenih učinkov po cepljenju zaznal povečano tveganje za razvoj uvihanja črevesja, zato so cepivo umaknili iz prometa. Sedem let kasneje je na trg prišlo izboljšano cepivo, ki so ga razvili H. Fred Clark, Paul Offit in Stanley Plotkin. Cepivo so pred tem klinično testirali na približno 60.000 otrocih [1].

Leta 1995 so uspeli sekvencirati prvi genom določenega povzročitelja bolezni (*H. influenzae*), deset let kasneje pa so bile znane sekvence še za sto drugih povzročiteljev bolezni. S pomočjo uporabe novejših pristopov (med drugim DNK mikromrež, sekvenciranja naslednje generacije, proteomike in reverzne vakcinologije) lahko znanstveniki veliko hitreje najdejo in določijo možne proteine patogenega mikroorganizma (antigene), ki bi bili primerni za izdelavo cepiv [1].

Naj omenim samo reverzno vakcinologijo. Klasična vakcinologija (znanost razvoja cepiv in odziva imunskega sistema nanje [9]) je s svojimi orodji omejena pri razvoju cepiv proti določenim patogenom: tistim, ki jih je težko gojiti, proti antigenom, ki se v laboratoriju ne izrazijo, ali proti patogenom, ki imajo veliko število različnih sevov. Reverzna vakcinologija zato začne raziskovanje pri poznavanju celotnega genoma mikroorganizma in nato

uporabi računalniške programe, da določi možne uporabne antigene. Pionir tega pristopa je Rino Rappuoli, ki je skupaj s sodelavci na ta način določil 570 površinskih proteinov bakterije *Neisserie meningitidis B*, ki povzroča meningokokni meningitis. Od teh so jih 350 lahko klonirali in proizvedli s pomočjo bakterijie *E. coli*. S poskusi na miših so nato našli 28 proteinov, ki so vzbudili imunski odziv. Na koncu so našli tri najbolj primerne in jih uspešno uporabili za razvoj cepiva proti **meningokoku B**. Cepivo Bexsero je bilo v Evropski uniji registrirano leta 2013 [10].

Cepivo proti **malariji** so začeli razvijati že sredi 60-ih let 20. stoletja, vendar pa je razvoj potekal počasi zaradi številnih ovir, ki jih predstavlja okužba s paraziti plazmodiji [11] (malarijo pri človeku povzroča 5 vrst plazmodijev: *P. falciparum, P. vivax, P. malariae, P. ovale in P. knowlesi* [12]). Največje ovire so bile kompleksna biologija parazita, njegov zapleten življenjski cikel in velik genom v primerjavi z virusi ali bakterijami ter tudi dejstvo, da naravna okužba ne vzbudi enotnega imunskega odziva, prebolevanje okužbe pa pusti samo šibko in delno naravno imunost. Po petdesetih letih raziskav in poskusov so znanstveniki vendarle uspeli narediti prvo kandidatno cepivo, ki je kazalo vzpodbudne rezultate. Po tretji fazi kliničnih študij, ki so leta 2015 pokazale, da je monovalentno rekombinantno cepivo RTS,S zmerno učinkovito in varno, so leta 2019 začeli pilotni program cepljenja v treh afriških državah (Malaviju, Gani in Keniji). Program se je izkazal za uspešnega in oktobra 2021 je Svetovna zdravstvena organizacija odobrila cepivo RTS,S (Mosquirix) [11]. Kasneje je odobrila še cepivo R21/Matrix-M. Cepivi zmanjšata možnost za malarijo brez zapletov za okoli 40 %, za malarijo s težjim potekom za okoli 30 % in smrtnost za 13 % [13].

Virus **ebole** so prvič odkrili leta 1976. Okoli leta 2004 so kanadski raziskovalci razvili prvo cepivo za varnostne potrebe vojske, kasneje pa se je razvoj cepiva usmeril v civilne potrebe. Cepivo temelji na neškodljivem oslabljenem virusu vezikularnega stomatitisa, ki so mu zamenjali transmembranski glikoprotein G z glikoproteinom virusa ebole. Večji izbruh ebole v zahodni Afriki med letoma 2014 in 2016 je ponudil priložnost za izvedbo kliničnih študij za dokazovanje varnosti in učinkovitosti. Novembra 2019 je bilo cepivo Ervebo odobreno v EU [14].

Decembra 2020, samo eno leto po prvem zaznanem primeru **covida-19**, so na trg prišla prva cepiva proti tej bolezni, nekatera so razvili na podlagi

poznavanja genoma virusa SARS-CoV-2 in nove mRNK tehnologije [8]. Več o razvoju mRNK tehnologije in cepiv proti covidu-19 lahko preberete v poglavju *Cepiva proti covidu-19: Premalo testirana in bolj nevarna kot sama bolezen*.

Prvo (inaktivirano) cepivo proti **respiratornemu sincicijskemu virusu** (RSV), ki je zaradi možnosti okužbe spodnjih dihal nevaren predvsem za otroke, mlajše od dveh let, in za starejše od 60 let, so testirali v 60-ih letih 20. stoletja, vendar so ugotovili, da so cepljeni dobili hujšo respiratorno bolezen, povzročeno z RSV kot necepljeni [15]. Skrbi glede varnosti kot tudi ovire samega patogena (izogibanje prirojenemu imunskemu sistemu, odsotnost naravne imunosti po preboleli bolezni, omejena uporabnost živalskih modelov) so dolga desetletja ovirale uspešen razvoj cepiva [16]. Kljub temu ga je raziskovalcem uspelo razviti. Leta 2023 so v EU in ZDA odobrili prvo takšno cepivo Arexvy (rekombinantno, vsebuje F protein), nato pa še dve cepivi, in sicer Abrysvo (rekombinantno, vsebuje F protein) in mRESVIA (mRNK cepivo, vsebuje informacijo za izdelavo F proteina) [15] [17]. Vsa tri cepiva so namenjena starejšim od 60 let in ščitijo pred širitvijo okužbe na spodnja dihala (pojavom bronhitisa in pljučnice) [18] [19] [20].

Morda bomo v prihodnosti, tako kot to že razvijajo v polju personalizirane medicine, s pomočjo genetike in opisanih novih orodij začeli izdelovati personalizirana cepiva, ki bodo prilagojena posamezniku (oziroma skupinam posameznikov) in bodo torej izzvala boljši imunski odziv z manj neželenimi učinki [21].

Cepiva in znanstvena metoda

Na razvoj znanosti na splošno kot tudi na uspešen razvoj zdravil in cepiv je bistveno vplivalo odkritje oziroma oblikovanje znanstvene metode, ki na sistematičen način išče odgovore na vprašanja o svetu, ki nas obdaja. Na ta način postopoma, prek kasnejše potrditve prvotnih rezultatov od različnih znanstvenikov ali znanstvenih skupin, gradi znanje o določenem pojavu oziroma témi [22].

1. **Koraki v** znanstveni metodi v splošnem vključujejo:

- *opazovanje* določenega pojava (škotski biolog Alexander Fleming je leta 1928 denimo opazil, da se je v eni eksperimentalni petrijevki razrasla plesen, v neposredni bližini katere pa ni bilo razrasta bakterij) [22] [23],

- *oblikovanje hipoteze* oziroma predloga rešitve določenega raziskovanega problema na podlagi opazovanja pojava (Flemingova hipoteza je bila, da mora bodisi plesen sama bodisi njen izloček zavirati razmnoževanje bakterij) [23],
- *testiranje hipoteze* z eksperimentom (Fleming je s ponovitvijo razmer v petrijevkah z različnimi škodljivimi bakterijami odkril, da plesen izloča določeno snov, ki ubija bakterije) [23],
- *analiza in interpretacija podatkov* pridobljenih s pomočjo eksperimenta (podatki so kazali na to, da bi lahko bila ta snov koristno zdravilo za zdravljenje bakterijskih okužb, in tako smo 13 let po Flemingovem odkritju dobili prvi antibiotik penicilin) [23] [24].

2. **Koraki za identifikacijo povzročitelja bolezni** (Robert Koch in Friedrich Loeffler), t. i. Kochovi postulati:

- isti mikroorganizmi so prisotni pri vseh, ki so zboleli za isto boleznijo;
- mikroorganizme lahko izoliramo iz obolelega človeka in jih neodvisno namnožimo v čisti kulturi;
- če namnožene mikroorganizme iz čiste kulture vstavimo v zdravo osebo, bodo povzročili bolezenske simptome, ki so enaki kot pri obolelem človeku, iz katerega smo jih izolirali;
- mikroorganizme nato spet lahko izoliramo iz poskusne okužene osebe [22].

3. **Uporaba kontrolnih skupin** (Pearl Kendrick): za raziskovanje, ali so cepiva, ki jih razvijamo, učinkovita in varna, uporabimo dve skupini oseb: ena prejme cepivo, druga prejme placebo. Pearl Kendrick je v 30-ih letih 20. stoletja prva uporabila kontrolne skupine za dokazovanje učinkovitosti cepiva proti oslovskemu kašlju [22].

4. **Zasnova dvojno slepih randomiziranih študij** (Jonas Salk): testne osebe naključno razporedimo bodisi v eksperimentalno bodisi v kontrolno skupino, obenem pa nihče (ne testne osebe, ne zdravstveni delavci, ki dajejo cepivo oziroma placebo, in ne raziskovalci, ki preverjajo zdravje testnih oseb) ne ve, ali je določena oseba prejela pravo cepivo ali samo placebo. Prvič je

ta pristop uporabil Jonas Salk v petdesetih letih 20. stoletja za preverjanje učinkovitosti in varnosti cepiva proti otroški paralizi [22].

Kako se oblikovanje in vpeljava določenih elementov znanstvene metode odraža v znanosti razvoja cepiv danes, bomo pogledali v poglavju *Cepiv ne testirajo zadovoljivo,* hierarhija znanstvenih dokazov v naslednjem poglavju pa nam bo razkrila, kje v njej so dvojno slepe randomizirane študije.

4

Literatura

[1] S. A. Plotkin, P. A. Offit, W. A. Orenstein, and K. M. Edwards, *Plotkin's vaccines*. Elsevier, 2018.

[2] Centers for Disease Control and Prevention, "History of Smallpox." Accessed: Jan. 18, 2023. [Online]. Available: https://www.cdc.gov/smallpox/history/history.html

[3] J.-M. Cavaillon and S. Legout, "Louis Pasteur: Between Myth and Reality," *Biomolecules*, vol. 12, no. 4, p. 596, Apr. 2022, doi: 10.3390/biom12040596.

[4] J. V. Ashurst, J. Truong, and B. Woodbury, "Typhoid Fever (Salmonella Typhi) (Archived)," in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Accessed: Oct. 30, 2024. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519002/

[5] E. Hall, P. Wodi A., J. Hamborsky, V. Morelli, and S. Schillie, *Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, 14th ed. Washington: Public Health Foundation, 2021. Accessed: Mar. 15, 2021. [Online]. Available: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/chapters.html

[6] I. Barberis, N. L. Bragazzi, L. Galluzzo, and M. Martini, "The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus," *J. Prev. Med. Hyg.*, vol. 58, no. 1, pp. E9–E12, Mar. 2017.

[7] M. Likar, *Cepiva danes in jutri*. Arkadija, 2004.

[8] World Health Organization, "A Brief History of Vaccination." Accessed: Jan. 18, 2023. [Online]. Available: https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/a-brief-history-of-vaccination

[9] Public Health Agency of Canada, "Basic immunology and vaccinology: Canadian Immunization Guide." Accessed: Oct. 31, 2024. [Online]. Available: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-14-basic-immunology-vaccinology.html

[10] M. Michalik, B. Djahanshiri, J. C. Leo, and D. Linke, "Reverse Vaccinology: The Pathway from Genomes and Epitope Predictions to Tailored Recombinant Vaccines," *Methods Mol. Biol. Clifton NJ*, vol. 1403, pp. 87–106, 2016, doi: 10.1007/978-1-4939-3387-7_4.

[11] A. A. El-Moamly and M. A. El-Sweify, "Malaria vaccines: the 60-year journey of hope and final success—lessons learned and future prospects," *Trop. Med. Health*, vol. 51, no. 1, p. 29, May 2023, doi: 10.1186/s41182-023-00516-w.

[12] S. Sato, "Plasmodium—a brief introduction to the parasites causing human malaria and their basic biology," *J. Physiol. Anthropol.*, vol. 40, p. 1, Jan. 2021, doi: 10.1186/s40101-020-00251-9.

[13] Centers for Disease Control and Prevention, "Malaria Vaccines." Accessed: Nov. 01,

2024. [Online]. Available: https://www.cdc.gov/malaria/php/public-health-strategy/malaria-vaccines.html

[14] E. M. Anderson and B.-A. G. Coller, "Translational success of fundamental virology: a VSV-vectored Ebola vaccine," *J. Virol.*, vol. 98, no. 3, p. e01627, Feb. 2024, doi: 10.1128/jvi.01627-23.

[15] X. Topalidou, A. M. Kalergis, and G. Papazisis, "Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines," *Pathogens*, vol. 12, no. 10, p. 1259, Oct. 2023, doi: 10.3390/pathogens12101259.

[16] B. S. Graham, "Biological Challenges and Technological Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development," *Immunol. Rev.*, vol. 239, no. 1, pp. 149–166, 2011, doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00972.x.

[17] Centers for Disease Control and Prevention, "Healthcare Providers: RSV Vaccination for Adults 60 Years of Age and Over." Accessed: Nov. 01, 2024. [Online]. Available: https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/hcp/older-adults.html

[18] European Medicines Agency, "Arexvy." Accessed: Nov. 01, 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arexvy

[19] European Medicines Agency, "Abrysvo." Accessed: Nov. 01, 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo

[20] European Medicines Agency, "mResvia." Accessed: Nov. 01, 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mresvia

[21] J. Omersel and N. Karas Kuželički, "Vaccinomics and Adversomics in the Era of Precision Medicine: A Review Based on HBV, MMR, HPV, and COVID-19 Vaccines," *J. Clin. Med.*, vol. 9, no. 11, Art. no. 11, Nov. 2020, doi: 10.3390/jcm9113561.

[22] The College of Physicians of Philadelphia, "The Scientific Method in Vaccine History." Accessed: Jan. 18, 2023. [Online]. Available: https://cpp-hov.netlify.app//vaccines-101/how-are-vaccines-made/scientific-method-vaccine-history

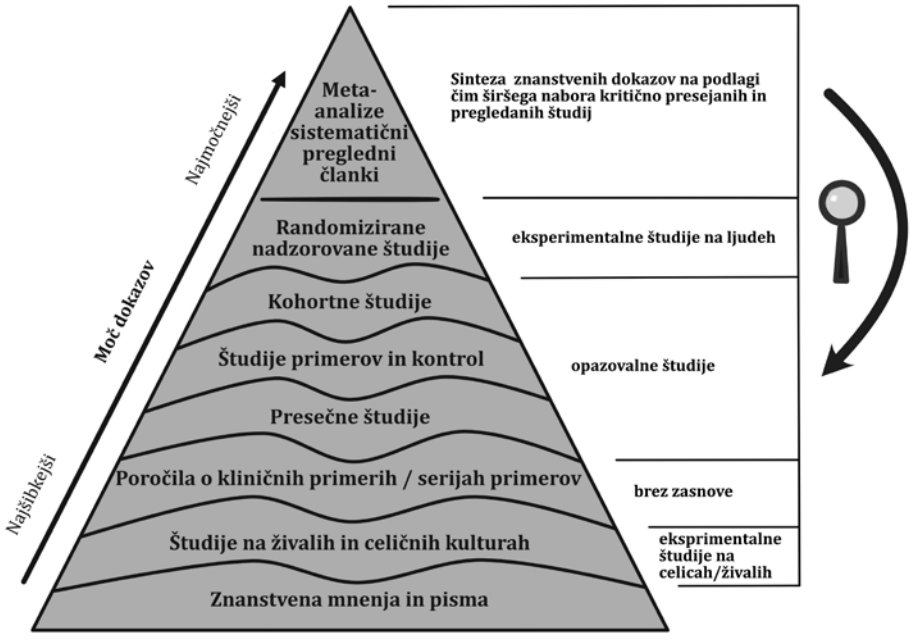
[23] S. Y. Tan and Y. Tatsumura, "Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin," *Singapore Med. J.*, vol. 56, no. 7, p. 366, Jul. 2015, doi: 10.11622/smedj.2015105.

[24] R. Gaynes, "The Discovery of Penicillin—New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use," *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 23, no. 5, p. 849, May 2017, doi: 10.3201/eid2305.161556.

5

HIERARHIJA ZNANSTVENIH DOKAZOV

Zdravniki so v preteklosti pogosto oblikovali zdravljenje bolnikov na podlagi prakse določene avtoritete (recimo znanega zdravnika), svojih osebnih opažanj in intuicije namesto na podlagi standardiziranih znanstvenih kriterijev. Proti koncu 70-ih let 20. stoletja je postalo jasno, da je zaradi številnih kliničnih raziskav potreben drugačen pristop, zato se je v 90-ih letih 20. stoletja razvil koncept **z dokazi podprte medicine** (evidence-based medicine) [1]. Ta zagovarja iskanje, kritično presojo in vpeljavo relevantnih znanstvenih izsledkov v klinično prakso pri obravnavi pacientov ob upoštevanju stroškov zdravljenja in pacientovih vrednot [2].



Slika 1: Hierarhija znanstvenih dokazov (povzeto in prirejeno po [1] in [7])

Ker se znanstvene študije med seboj metodološko razlikujejo, so vpeljali tudi **hierarhijo znanstvenih študij** oziroma dokazov, ki ponazarja dejstvo, da imajo določene vrste študij (in članki, ki jih povzemajo) večjo znanstveno dokazno težo kot druge.

Iste vrste študij se med seboj razlikujejo po kakovosti, nekatere so bolj kakovostne, druge manj. Zato ni rečeno, da bo o istem znanstvenem vprašanju metodološko zahtevnejša študija tudi avtomatično robustnejši znanstveni dokaz kot preprostejša študija. Slabo narejena randomizirana nadzorovana študija bo tako imela manjšo znanstveno težo kot recimo dobro narejena velika kohortna študija [3]. Prehode med nivoji znanstvenih dokazov na piramidi, ki ponazarja hierarhijo znanstvenih dokazov (slika 1), zato ne ločuje ravna, temveč valovita črta (izjema so sistematični pregledni članki/metaanalize, saj te načeloma lahko izvedemo na kateremkoli nivoju študij – zato je na sliki simbol povratne puščice in povečevalnega stekla).

Kaj so posamezne vrste znanstvenih dokazov in kaj točno zajemajo?

Znanstvena mnenja in pisma

Znanstvene revije sprejemajo in objavljajo pisma raziskovalcev (letters to the Editor), s katerimi ti komentirajo v revijah objavljene znanstvene članke. Pisma spodbujajo znanstveno razpravo, saj opozarjajo na morebitne napake in pomanjkljivosti v člankih. Napisana morajo biti jasno, ne smejo vsebovati še neobjavljenega znanstvenega gradiva, dokazi za predstavljene argumente pa morajo biti dovolj prepričljivi in sloneti na znanstvenih dokazih. Ne smejo biti napisana v žaljivem tonu [4]. Znanstvena oziroma strokovna mnenja (expert opinion) lahko dopolnjujejo empirične dokaze (študije), vendar se lahko med seboj razlikujejo glede istega vprašanja oziroma tematike [5] [6]. Mnenja in pisma načeloma ne uvajajo nekih novih znanstvenih spoznanj, lahko pa so namenjena za usmerjanje znanstvenega raziskovanja [7].

Študije na živalih in na celičnih kulturah

Vrsta študij: eksperimentalne študije na celicah/živalih

Znanstveniki uporabljajo študije na živalih, da dobijo neko grobo predstavo, ali je določeno zdravilo/cepivo varno in učinkovito ali ne. So podlaga za kasnejše študije na ljudeh. Čeprav raziskovalci lahko naredijo randomizirane

študije na živalih, pa te zaradi dejstva, da je živalska fiziologija drugačna od človeške, niso dobro uporabne za človeško populacijo. Zato so te vrste študij na dnu hierarhije znanstvenih dokazov [7].

Pri študijah na celičnih kulturah (in vitro studies) znanstveniki preučujejo obnašanje kemikalije/zdravila na izoliranih celicah. Podobno kot študije na živalih se uporabljajo kot prvi korak za nadaljnje raziskovanje. Njihova omejitev je, da se kemikalije/zdravila v stekleni posodi velikokrat obnašajo drugače kot v kompleksnem organizmu, zato tudi te vrste študij ponujajo šibek nivo znanstvenih dokazov [7].

Poročila o kliničnih primerih / serijah primerov

Poročila o kliničnih primerih (case reports) so podrobna poročila o diagnozi, zdravljenju in naknadnem spremljanju določenega bolnika, ki jih napišejo zdravniki [8].

Čeprav so blizu dna znanstvene hierarhije dokazov, pa so takšna klinična poročila kljub temu koristna, saj med drugim lahko nakažejo na možne nove ali redke bolezni in pomagajo pri evalvaciji terapij in neželenih učinkov zdravljenja [9]. Dobra stran poročil o kliničnih primerih je tudi, da jih zdravniki lahko napišejo v nekaj dneh in v javnosti razumljivem jeziku. Lahko vsebujejo opise več podobnih primerov in tako postanejo serije primerov (case series) [3].

Osebne anekdote v smislu *»znankinemu sinu so se tri mesece po cepljenju pojavile te in te težave ...«* niso isto kot poročila o kliničnih primerih in nimajo nikakršne znanstvene dokazne teže. Osebne anekdote niso zanesljive iz več razlogov, med drugim zaradi osebne in kognitivne pristranosti (cognitive bias) ter selektivnega izbiranja in navajanja dejstev (cherry picking).

Presečne študije

Vrsta študij: opazovalne

Presečne študije (cross sectional studies) proučujejo izbrane podatke v izbrani populaciji v določenem časovnem trenutku. Raziskovalci izberejo ciljno populacijo in nato na vzorcu te populacije zbirajo podatke s pomočjo različnih načinov: intervjujev, preiskav, pa tudi zdravniških kartotek [3]. Z

njimi dobimo podatke o razširjenosti določenih pojavov, lahko pa določamo tudi razmerje obetov [10] (angleški izraz je *odds ratio*, označuje ga kratica OR, in pomeni možnosti za nastanek določenega pojava zaradi izpostavljenosti določenemu dejavniku: na primer večje možnosti za nastanek raka na pljučih imajo kadilci kot nekadilci zaradi neposredne izpostavljenosti cigaretnemu dimu).

Prednosti presečnih študij so:

- lahko jih izvedemo dokaj hitro in so relativno poceni;
- dajo koristne podatke o razširjenosti določenih pojavov pred izvedbo kohortnih študij;
- če jih periodično ponavljamo, lahko nakažejo na določene bolezenske trende (denimo trend okužbe z virusom HIV med nosečimi ženskami);
- lahko so koristne za načrtovanje javnozdravstvenih ukrepov, monitoringov in evalvacij [10].

Omejitve presečnih študij pa so:

- niso uporabne za določanje vzročnih povezav (denimo za vprašanje, ali so cepiva, s katerimi cepimo otroke, vzrok za nastanek avtizma);
- njihove rezultate lahko hitro interpretiramo napačno na podlagi lastne pristranskosti;
- ne zadostujejo za razumevanje bolezenskih trendov [10].

Primer presečne študije je recimo preverjanje razširjenosti Parkinsonove bolezni v dani skupnosti. V skupnosti določimo 3448 posameznikov, ki spadajo v študijo. Na podlagi zbiranja podatkov med njimi ugotovimo, da ima pet ljudi Parkinskonovo bolezen. Razširjenost Parkinsonove bolezni v dani skupnosti je tako 5 na 3448 ljudi oziroma 1,45 na 1000 ljudi [10].

Študije primerov in kontrol

Vrsta študij: opazovalne

Študije primerov in kontrol (case-control studies) so retrospektivne študije, ki skušajo ugotoviti, ali obstaja povezava med izpostavljenostjo določenemu dejavniku (recimo patogenu) in določenemu pojavu (denimo bolezni).

Raziskovalci izberejo dve skupini ljudi: v eni so tisti, ki imajo proučevani pojav oziroma bolezen, v drugi, kontrolni skupini, pa tisti, ki je nimajo (ali imajo drugačne bolezni). Pomembno je, da sta si po socialni in demografski strukturi skupini podobni oziroma ujemajoči [11]. Raziskovalci skušajo nato prek preiskovanja zdravniških kartotek in zapisov ali s pomočjo intervjujev najti dejavnik, ki bi bil lahko najverjetnejši vzrok pojava oziroma bolezni v prvotni skupini [3].

Prednosti študij primerov in kontrol so:

- izvedba je relativno hitra, enostavna in poceni;
- lahko preiskujejo izpostavljenost več dejavnikom hkrati;
- primerne so za preiskovanje bolezenskih izbruhov in redkih bolezni;
- njihovi rezultati so lahko podlaga za kasnejše, bolj temeljite in dražje epidemiološke študije [11].

Omejitve teh študij pa so:

- problem je v natančni definiciji, kdo točno spada v preiskovalno skupino (napačno razvrščen posameznik lahko vpliva na rezultat študije);
- nagnjene so k pristranskostim (denimo pristranskost raziskovalca pri iskanju preteklih rizičnih dejavnikov in pristranskost oseb v kontrolni skupini pri spominjanju morebitne izpostavljenosti rizičnim dejavnikom);
- izbira posameznikov v kontrolni skupini je lahko težavna;
- lahko nakažejo na povezavo med dejavnikom A in pojavom B, vendar pa z njimi ne moremo dokazovati vzročnosti (torej, da je dejavnik A resnično vzrok pojava B) [3] [11].

Primer študije primerov in kontrol bi bilo denimo iskanje povezave med položajem dojenčka med spanjem in nenadno smrtjo v zibki [3].

Kohortne študije

Vrsta študij: opazovalne

Kohortne študije so vrsta opazovalnih študij, pri katerih raziskovalci izberejo skupino (kohorto) ljudi, ki je (bila) izpostavljena določenemu dejavniku (zdravilu, cepivu, toksinu ...), in jo primerjajo s skupino ljudi, ki temu

dejavniku ni (bila) izpostavljena [12]. Te študije običajno spremljajo izbrano populacijo leta ali celo desetletja [3]. Na ta način skušajo raziskovalci ugotoviti, ali se v skupini izpostavljenih določena bolezen pojavlja bolj pogosto kot v skupini, ki ni (bila) izpostavljena in ali je razlika v pojavnosti med obema skupinama tudi statistično značilna. Kohortne študije so lahko retrospektivne ali prospektivne. Pri prvih raziskovalci pregledajo zdravniške podatke oseb za več let v preteklost, pri drugih pa sproti spremljajo izbrano populacijo določeno časovno obdobje [12].

Prednosti kohortnih študij so:

- z njimi lahko veliko bolj zanesljivo dokazujemo vzročnost med izbranim dejavnikom in pojavom;
- z njimi lahko spremljamo več pojavov hkrati;
- izvedba retrospektivnih kohortnih študij je razmeroma poceni [12].

Omejitve kohortnih študij pa so:

- izvedba traja precej časa;
- izvedba prospektivnih kohortnih študij je draga;
- pri retrospektivnih kohortnih študijah raziskovalci nimajo vpliva na že obstoječe zdravniške kartoteke (podatki v njih so lahko manj točni ali pa celo netočni) [12].

Primer dobre kohortne študije je študija Hilla, Dolla in Peta, ki je v Angliji od leta 1951 do leta 2001 spremljala okoli 40.000 zdravnikov, ki so jih razdelili v štiri kohorte: nekadilci, blagi kadilci, zmerni kadilci in težki kadilci. Rezultati so že po 10 letih opazovanja dali močne dokaze, da kajenje povzroča raka na pljučih, kasnejša poročila (po 20, 40 in 50 letih) pa so to vzročno povezavo samo še dokončno potrdila [3].

Primer prospektivne kohortne študije je tudi opazovanje dveh skupin otrok, cepljene in necepljene, z namenom ugotoviti razlike v pojavnosti avtizma med njima.

Randomizirane nadzorovane študije

Vrsta študij: eksperimentalne študije na ljudeh

Randomizirane nadzorovane študije so prospektivne študije, s katerimi raziskovalci ugotavljajo učinkovitost, pa tudi možne neželene učinke zdravil/cepiv ali načinov zdravljenja [13] [14]. Raziskovalci izberejo skupino ljudi, ki se med seboj ne razlikujejo bistveno glede na spol, starost, etnično pripadnost oziroma ekonomski status in jih nato, kar je bistveno, randomizirano oziroma naključno razdelijo v dve skupini. V prvi skupini osebe prejmejo določeno zdravilo/cepivo, v drugi (kontrolni) skupini pa prejmejo placebo (ali kako drugo zdravilo/cepivo). Raziskovalci nato obe skupini ljudi spremljajo določen čas, beležijo izide zdravljenja ter na ta način ugotovijo, če ima zdravilo/cepivo želene terapevtske/preventivne učinke, saj sta načeloma obe skupini oseb identični, razlikujeta se samo po prejetih zdravilih/cepivih [3].

Randomizirane nadzorovane študije je treba pred izvedbo skrbno načrtovati. Raziskovalci morajo dobro izbrati testne osebe, ki so reprezentativne za ciljno populacijo zdravljenja. Nato jih morajo na primeren način randomizirati in razvrstiti v dve skupini. Dodatnim pristranskostim se lahko izognejo tako, da tako testnim osebam iz obeh skupin kot tudi medicinskemu osebju, ki daje zdravila, ter evalvatorjem ne povedo, katera skupina je prejela pravo zdravilo/cepivo in katera samo placebo oziroma drugo zdravilo/cepivo. Take potem nudijo zelo močne dokaze o vzročni povezavi med zdravilom/cepivom in njegovim učinkovanjem [14]. Takšnim študijam potem rečemo **randomizirane dvojno slepe in s placebom nadzorovane študije**.

Prednosti randomiziranih kliničnih študij so:

- robustna evalvacija samo ene spremenljivke (običajno zdravila oziroma terapije);
- v veliki meri izločijo pristranost;
- njihovi rezultati so kasneje lahko vključeni v metaanalize [3].

Pri načrtovanju tovrstnih študij se lahko pojavi tudi nekaj možnih pomanjkljivosti:

- so drage in zamudne;

- lahko jih ne izvedejo na zadosti velikem številu ljudi ali pa jih ne izvajajo zadosti dolgo;
- pri določenih študijah se raziskovalci v rezultatih zadovoljijo samo z nadomestnimi indikatorji (na primer s krvno sliko);
- raziskovalci lahko v študijo vnesejo prikrite pristranosti (denimo nepopolno randomizacijo) [3].

Primera randomiziranih dvojno slepih in s placebom nadzorovanih študij sta klinični študiji cepiv proti covidu-19 podjetij Pfizer in Moderna [15].

Sistematični pregledni članki in metaanalize

Avtorji sistematičnih preglednih člankov natančno pregledajo čim bolj kakovostne obstoječe nadzorovane študije za izbrano zdravilo/cepivo, oziroma medicinski poseg, združijo njihove ugotovitve in tako na pregleden način ponudijo visok nivo dokazov glede učinkovitosti zdravljenja/cepljenja oziroma medicinskega posega [16]. Reče se jim sistematični, ker raziskovalci izbirajo študije na specifičen, transparenten in preverljiv način, na podlagi korakov, ki jih predhodno določijo v protokolu [3].

Protokol je vnaprej določen načrt oziroma določeno sosledje korakov, ki jim bodo raziskovalci sledili pri svoji raziskavi. Protokol jasno opisuje:

- zakaj je sistematični pregledni članek potreben;
- kaj bo predmet raziskovanja;
- kako bodo avtorji poiskali relevantne študije, jih kritično ovrednotili ter zbrali in analizirali podatke [16].

Metaanalize dodatno združijo surove podatke več študij, jih statistično obdelajo in tako pridejo do enega samega končnega rezultata [7].

Pravilno in kakovostno narejeni sistematični pregledni članki ponujajo močno raven znanstvenih dokazov, saj običajno na podlagi vnaprej določenih kriterijev vključujejo čim bolj kakovostne študije, po drugi strani pa zberejo podatke več različnih raziskovalnih skupin. Kakšen naj bi bil kakovosten sistematični pregledni članek? Bil naj bi:

- *celovit* (avtorji, ki morajo imeti ustrezno strokovno znanje, morajo vključiti vse relevantne študije);
- *natančen* (avtorji morajo uporabiti ustrezne metode);
- *transparenten* (avtorji morajo svoje metode natančno opisati, da lahko drugi raziskovalci po potrebi ponovno opravijo sistematični pregled in preverijo, ali rezultati držijo);
- *objektiven* (avtorji ga morajo narediti nepristransko) [17].

Sistematični pregledni članki so v okviru z dokazi podprte medicine zelo pomembni, saj vplivajo na klinične smernice, na obravnavo bolnikov in razporejanje finančnih virov [17], zato je zelo pomembno, ali so narejeni dobro ali ne.

Primer dobro narejenega sistematičnega preglednega članka z metaanalizo je recimo raziskava Prasada in sodelavcev iz leta 2022, ki je na podlagi 23 študij, ki so skupaj zajele 117.500 cepljenih nosečnic, ugotavljala učinkovitost cepiv proti covidu-19 in možne neželene učinke na porod in na njihove novorojenčke [18].

Model 6S in klinične smernice

Ker dandanašnji obstaja cela množica znanstvenih informacij tudi na nivoju randomiziranih nadzorovanih študij in sistematičnih preglednih člankov, naj omenim še, da so v okviru z dokazi podprte medicine izoblikovali **model 6S**, ki zdravnikom pomaga pri čim hitrejšem iskanju informacij oziroma odgovorov na njihova klinična vprašanja in pri odločitvah pri zdravljenju. 6S predstavljajo (od najbolj do najmanj zgoščenih informacij):

- *Systems* (računalniški sistemi, ki povezujejo specifične klinične podatke o bolniku z relevantnimi raziskavami, in ki zdravnikom nato predlagajo specifična priporočila za določenega bolnika);
- *Summaries* (npr. klinične smernice – priporočila, kako diagnoticirati in zdraviti posamezno bolezen ali kdaj in kako cepiti določeno populacijo ljudi);
- *Synopses of syntheses* (celoviti, a jedrnati odgovori na posamezna klinična vprašanja, ki običajno temeljijo na sistematičnih preglednih člankih);
- *Syntheses* (sistematični pregledni članki);

- *Synopses of studies* (povzetki kritično preverjenih posameznih študij),
- *Studies* (originalne posamezne študije) [1].

Za nas poleg posameznih študij in sistematičnih preglednih člankov do določene mere pridejo v poštev tudi **klinične smernice**, saj povzemajo trenutna znanstvena spoznanja na določenem področju. Najbolj zanesljive so izoblikovane na sistematičen način: tim različnih specialistov zbere informacije iz različnih kakovostnih virov (denimo randomiziranih nadzorovanih študij ali sistematičnih preglednih člankov) in jih nato na podlagi medsebojnega konsenza oblikuje v priporočene smernice [19]. Na področju cepljenja najdemo klinične smernice za različne skupine ljudi, recimo: klinične smernice, s pomočjo katerih lahko pediatri otrokom zmanjšajo neprijetno bolečino ob cepljenju [20]; smernice za cepljenje oseb z imunsko pogojenimi boleznimi, ki prejemajo imunosupresivno terapijo [21] ali smernice za cepljenje otrok proti humanemu papiloma virusu [22]. Klinične smernice so zato prav tako v samem vrhu znanstvenih dokazov in so zanesljiv vir informacij.

Kolaboracija Cochrane

Ena izmed najbolj znanih in zaupanja vrednih organizacij, ki piše kakovostne sistematične pregledne članke na področju medicine (tudi z uporabo meta-analiz), je **kolaboracija Cochrane**. Leta 1993 jo je ustanovil Iain Chalmers na podlagi kritik škotskega zdravnika Archieja Cochrana, ki je že leta 1979 pozival, da je treba rezultate randomiziranih nadzorovanih študij urejati v pregledne članke [23]. Trenutno ima Cochrane po svetu čez 100.000 članov in podpornikov v 130 državah [24]. Ima čez 50 delovnih skupin, vsaka od teh se ukvarja s sistematičnimi preglednimi članki na svojem medicinskem področju (obstajajo denimo skupine za akutne respiratorne okužbe, za raka dojk, za srce, za nosečnost in porod idr.) [25].

Kolaboracija Cochrane se sistematičnih preglednih člankov loti tako, da še pred samim začetkom raziskave javno objavi protokol sistematičnega pregleda, ki ga lahko komentirajo različni raziskovalci in s tem prispevajo k boljši študiji. Trenutno je na Cochranovi spletni strani objavljenih čez 2400 protokolov (primer je denimo protokol za sistematično pregledno študijo, ki bo preverila učinkovitost delovanja zdravila molnupiravir za zdravljenje covida-19 [26].

Cochrane vse informacije zbira v knjižnici Cochrane Library, ki je nabor podatkovnih zbirk. Vključuje bazo vseh njihovih sistematičnih preglednih člankov (Cochrane Database of Systematic Reviews), register kliničnih študij (Cochrane Central Register of Controlled Trials) in zbirko kliničnih odgovorov oziroma smernic (Clinical Answers). Te so napisane v jasnem jeziku in takoj uporabne zdravniškemu osebju (primer je denimo klinični odgovor na vprašanje *Ali ima ivermektin kakšen terapevtski učinek pri ljudeh, ki imajo simptomatski covid-19?* [27]).

Kolaboracija Cochrane svoje prihodke dobiva deloma prek knjižnice Cochrane Library in iz sodelovanja z založniško hišo Wiley, finančno pa jo podpirajo tudi določene vlade, nevladne organizacije, univerze, bolnišnice in zasebne fundacije [28].

Zdaj, ko vemo nekaj več o delovanju imunskega sistema, o zgodovini cepljenja, o vrstah cepiv in o vrstah znanstvenih dokazov, pa je čas, da se sistematično in natančno lotimo raziskovanja trditev nasprotnikov cepljenja. Začeli bomo v letu 1998 z objavo znanstvenega članka, ki je namignil na povezavo med cepljenjem in avtizmom.

5

Literatura

[1] G. D. Chloros, A. D. Prodromidis, and P. V. Giannoudis, "Has anything changed in Evidence-Based Medicine?," *Injury*, vol. 54, pp. S20–S25, May 2023, doi: 10.1016/j.injury.2022.04.012.

[2] A. Čuk, "Na izsledkih temelječa medicina - I. splošna načela," *Zdrav. Vestn.*, no. 72, pp. 695–9, 2003.

[3] T. Greenhalgh, *How to read a paper, the basics of evidence-based medicine*, 5th ed. Wiley Blackwell, 2014.

[4] K. G. Falavarjani, M. B. Kashkouli, and H. Chams, "Letter to Editor, a scientific forum for discussion," *J. Curr. Ophthalmol.*, vol. 28, no. 1, pp. 1–2, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.joco.2016.01.006.

[5] Z. Munn, C. Stern, E. Aromataris, C. Lockwood, and Z. Jordan, "What kind of systematic review should I conduct? A proposed typology and guidance for systematic reviewers in the medical and health sciences," *BMC Med. Res. Methodol.*, vol. 18, no. 1, p. 5, Jan. 2018, doi: 10.1186/s12874-017-0468-4.

[6] M. Burton, "Expert opinion is not always right," Evidently Cochrane. Accessed: Mar. 16, 2024. [Online]. Available: https://www.evidentlycochrane.net/expert-opinion-not-always-right/

[7] F. Man, "The hierarchy of evidence: Is the study's design robust?," The Logic of Science. Accessed: Mar. 14, 2019. [Online]. Available: https://thelogicofscience.com/2016/01/12/the-hierarchy-of-evidence-is-the-studys-design-robust/

[8] National Cancer Institute, "Definition of case report." Accessed: Aug. 01, 2022. [Online]. Available: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/case-report

[9] Care Development Group, "The Importance of Case Reports," CARE Case Report Guidelines. Accessed: Aug. 01, 2022. [Online]. Available: https://www.care-statement.org/case-reports

[10] M. S. Setia, "Methodology Series Module 3: Cross-sectional Studies," *Indian J. Dermatol.*, vol. 61, no. 3, pp. 261–264, 2016, doi: 10.4103/0019-5154.182410.

[11] S. Lewallen and P. Courtright, "Epidemiology in Practice: Case-Control Studies," *Community Eye Health*, vol. 11, no. 28, pp. 57–58, 1998.

[12] M. S. Setia, "Methodology Series Module 1: Cohort Studies," *Indian J. Dermatol.*, vol. 61, no. 1, pp. 21–25, 2016, doi: 10.4103/0019-5154.174011.

[13] E. Hariton and J. J. Locascio, "Randomised controlled trials—the gold standard for effectiveness research," *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 125, no. 13, p. 1716, Dec. 2018, doi: 10.1111/1471-0528.15199.

[14] D. Coggon, G. Rose, and D. Barker, "Experimental studies," in *Epidemiology for the uninitiated*, London: BMJ Publishing Group, 2020. Accessed: Aug. 25, 2022.

[Online]. Available: https://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/epidemiology-uninitiated/9-experimental-studies

[15] D. Hallas, R. Spratling, and J. Fletcher, "Methodological Analysis: Randomized Controlled Trials for Pfizer and Moderna COVID-19 Vaccines," *J. Pediatr. Health Care*, vol. 35, no. 4, pp. 443–448, 2021, doi: 10.1016/j.pedhc.2021.04.001.

[16] The Cochrane Collaboration, "Cochrane and systematic reviews." Accessed: Aug. 25, 2022. [Online]. Available: https://consumers.cochrane.org/cochrane-and-systematic-reviews

[17] L. Uttley *et al.*, "The problems with systematic reviews: a living systematic review," *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 156, pp. 30–41, Apr. 2023, doi: 10.1016/j.jclinepi.2023.01.011.

[18] S. Prasad *et al.*, "Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy," *Nat. Commun.*, vol. 13, no. 1, Art. no. 1, May 2022, doi: 10.1038/s41467-022-30052-w.

[19] Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), "What are clinical practice guidelines?," in *Informed Health Online*, Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), 2016. Accessed: Mar. 22, 2024. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390308/

[20] A. Taddio *et al.*, "Reducing the pain of childhood vaccination: an evidence-based clinical practice guideline," *CMAJ*, vol. 182, no. 18, pp. E843–E855, Dec. 2010, doi: 10.1503/cmaj.101720.

[21] K. A. Papp *et al.*, "Vaccination Guidelines for Patients With Immune-Mediated Disorders on Immunosuppressive Therapies," *J. Cutan. Med. Surg.*, vol. 23, no. 1, pp. 50–74, Jan. 2019, doi: 10.1177/1203475418811335.

[22] G. E. Gross *et al.*, "German evidence and consensus-based (S3) guideline: Vaccination recommendations for the prevention of HPV-associated lesions," *JDDG J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, vol. 19, no. 3, pp. 479–494, 2021, doi: 10.1111/ddg.14438.

[23] I. Chalmers, "The Cochrane collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 703, pp. 156–163; discussion 163-165, Dec. 1993.

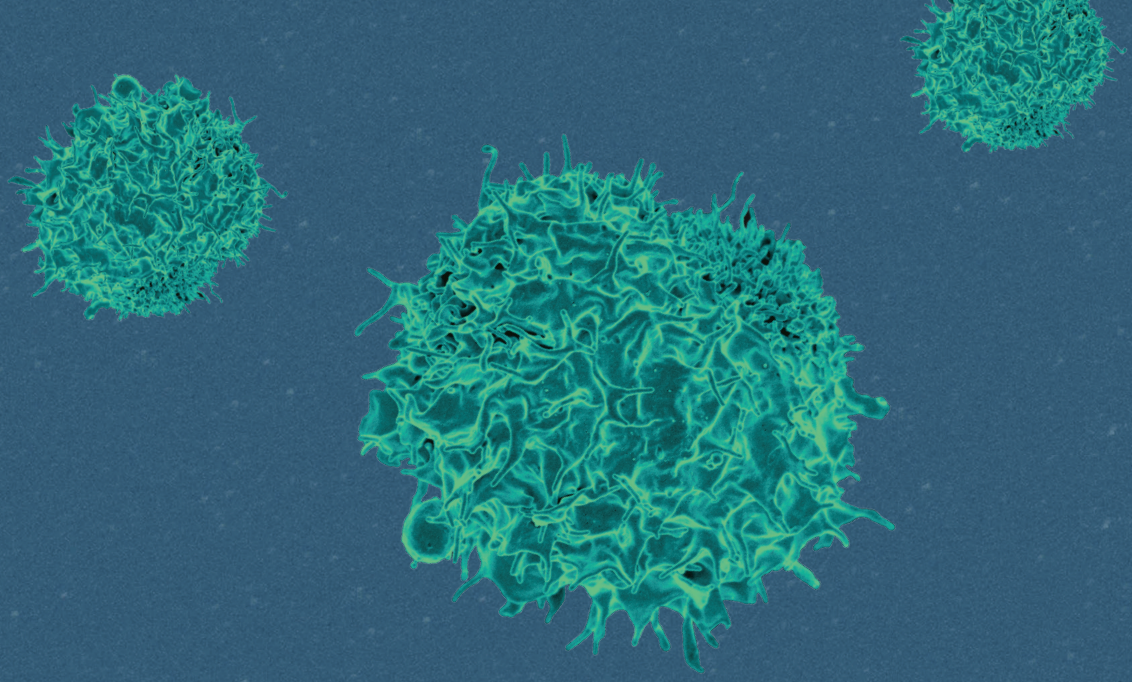
[24] The Cochrane Collaboration, "Cochrane Diversity and Inclusion." Accessed: Aug. 27, 2022. [Online]. Available: https://www.cochrane.org/about-us/cochrane-diversity-and-inclusion

[25] The Cochrane Collaboration, "Review Groups." Accessed: Aug. 27, 2022. [Online]. Available: https://www.cochrane.org/about-us/our-global-community/review-groups

[26] E. A. Ochodo *et al.*, "Molnupiravir for treating COVID-19," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 8, 2022, doi: 10.1002/14651858.CD015381.

[27] S. Tort and A. Ciapponi, "For adults with mild or moderate to severe symptomatic COVID-19, what are the effects of ivermectin?," *Cochrane Clin. Answ.*, 2022, doi: 10.1002/cca.4030.

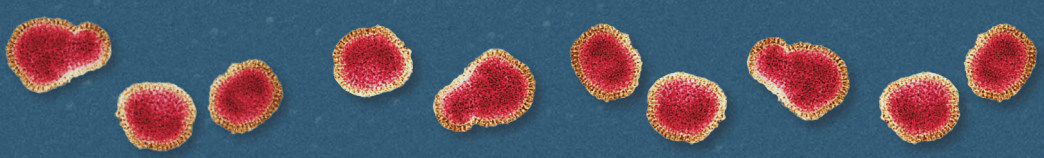
[28] The Cochrane Collaboration, "Our funders and partners." Accessed: Aug. 27, 2022. [Online]. Available: https://www.cochrane.org/about-us/our-funders-and-partners



Ali držijo trditve nasprotnikov cepljenja, da so cepiva škodljiva in nepotrebna?

Besedilo, napisano na podlagi 1400 virov, na temeljit, a obenem razumljiv način odgovarja na vprašanja, kot so:

- Ali nam prikrivajo resnico o cepivih in avtizmu?
- Ali cepiva dovolj testirajo preden dobijo dovoljenje za promet?
- Kako jih izdelujejo?
- Ali so sestavine cepiv strupene in nevarne?
- Ali cepiva povzročajo številne hude neželene učinke?
- Ali je prebolevanje nalezljivih bolezni manj nevarno od cepljenja?
- Ali so sistemi poročanja o neželenih učinkih po cepljenju nezanesljivi?
- Ali je cepljenje proti HPV smiselno?
- Kako so razvijali cepiva proti covidu-19 in ali so jih dovolj testirali?
- Kako je s cepljenjem v Sloveniji?
- Ali so alternativne metode zdravljenja učinkovite in varne?



9 789619 695401

37,90 €