Cepiva in imunotoksičnost

Vaccines and immunotoxicity

Doc. dr. Nina Grasselli Kmet, specialistka infektologije in intenzivne medicine
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Medicinska fakulteta UL



Zakaj je tema pomembna?

Imunska aktivacija je cilj cepljenja – vprašanje je, kdaj postane neželena.

154 milijonov

ocenjenih smrti, preprečenih z rutinskim cepljenjem v obdobju 1974–2024

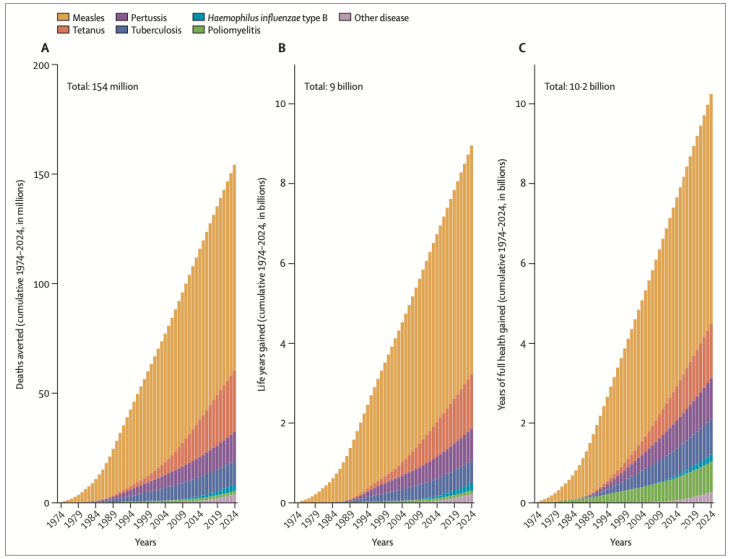


Figure 1: **Deaths averted, years of life saved, and years of full health gained due to vaccination**
Data are cumulative 1974–2024. Measles: deaths averted: 93·7 million; years of life saved: 5·7 billion; years of full health gained: 5·8 billion. Tetanus: deaths averted: 27·9 million; years of life saved: 1·4 billion; years of full health gained: 1·4 billion. Pertussis: deaths averted: 13·2 million; years of life saved: 0·8 billion; years of full health gained: 1 billion. Tuberculosis: deaths averted: 10·9 million; years of life saved: 0·6 billion; years of full health gained: 0·9 billion. Haemophilus influenzae type B: deaths averted: 2·8 million; years of life saved: 0·2 billion; years of full health gained: 0·2 billion. Poliomyelitis: deaths averted: 1·6 million; years of life saved: 0·1 billion; years of full health gained: 0·8 billion. Other diseases: deaths averted: 3·8 million; years of life saved: 0·2 billion; years of full health gained: 0·3 billion.

WHO, 2024; Shattock et al., Lancet 2024.

Korist

Preprečevanje okužb, zapletov, hospitalizacij in smrti.

Tveganje

Večina reakcij je blaga; resni imunsko posredovani zapleti so redki.

Naloga varnostnega sistema

Zaznati signal, oceniti vzročnost in opredeliti absolutno tveganje.

Kaj pravzaprav pomeni “imunotoksičnost”?

Termin je širši od regulatorne definicije ICH S8 in ga pri cepivih uporabljamo previdno.

Imunotoksičnost

Neželeni učinek na imunski sistem: imunosupresija, pretirana imunska aktivacija, preobčutljivost ali imunsko posredovana poškodba.

Reaktogenost

Predvidljivi kratkotrajni simptomi zaradi prirojene in pridobljene imunske aktivacije: bolečina, vročina, utrujenost, mialgije.

AEFI / AESI

AEFI (Adverse Event Following Immunization) – neželeni dogodek po cepljenju. Gre za vsak zdravstveni dogodek, ki se pojavi po cepljenju, **ne glede na to, ali je vzročno povezan s cepivom**.

AESI (Adverse Event of Special Interest) – neželeni dogodek posebnega interesa. Gre za vnaprej opredeljen dogodek, ki ga zaradi možne povezave s cepivom ali njegove klinične pomembnosti posebej pozorno spremljamo (npr. miokarditis, Guillain-Barréjev sindrom).

Ključna ločnica: pričakovan imunski odziv ≠ imunotoksičnost ≠ dokazano vzročen neželeni učinek

EMA ICH S8; WHO vaccine safety; Brighton Collaboration.

Kaj vsebuje cepivo – in kateri deli “govorijo” z imunskim sistemom?



ANTIGEN	ADJUVANS	NOSILEC / LNP	POMOŽNE SNOVI	SLEDOVI
Tarča imunskega spomina	Ojača prirojeni signal	Dostava antigena ali mRNK	Stabilnost, pH, sterilnost	Iz proizvodnega procesa

prirojena imunost → predstavitev antigena → T/B-celični odziv → spominske celice

Zaščitni odziv mora biti močan – a nadzorovan

Kako lahko nastane neželen imunski dogodek?

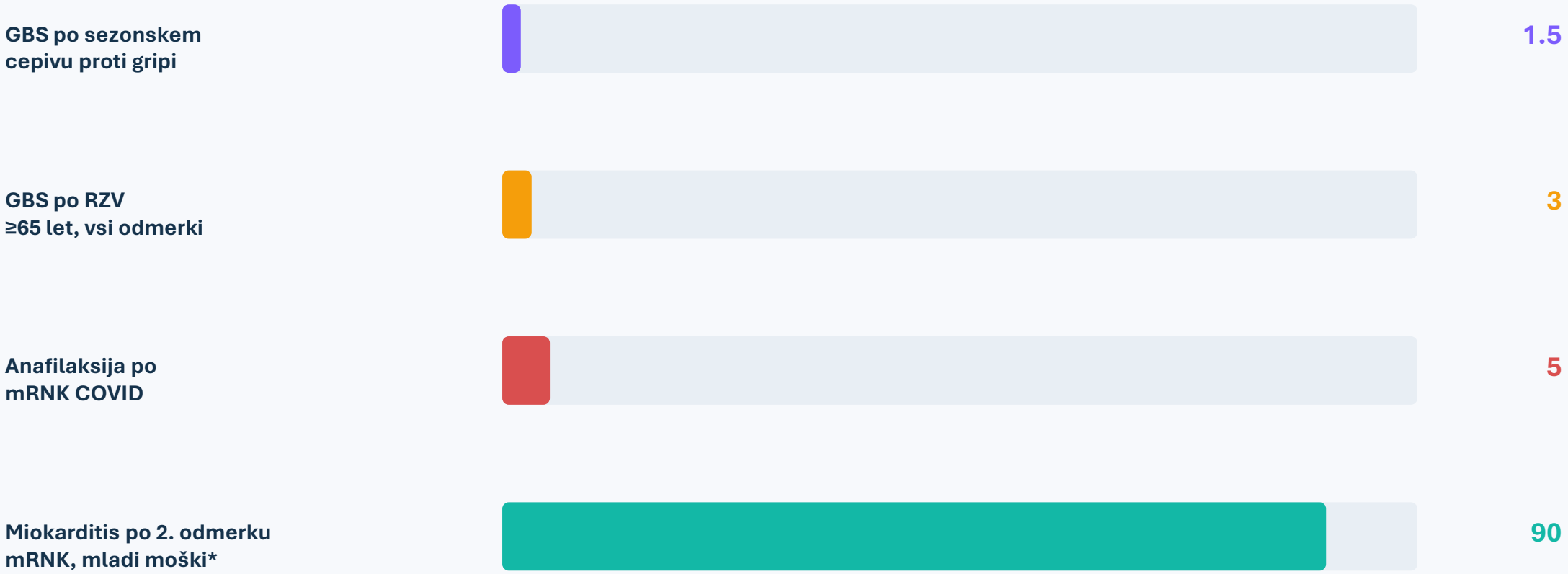
Mehanizmi so različni; pri mnogih redkih dogodkih ostanejo le delno pojasnjeni.

Preobčutljivost	cepivo proti steklini – anafilaksija; takojšnja preobčutljivostna reakcija	HITRO
Pretirana prirojena aktivacija	Shingrix – vročina, mialgije, utrujenost; citokini, vnetje, reaktogenost	MIN–DNI
Molekularna mimikrija	cepivo proti gripi – Guillain-Barréjev sindrom; predlagana navzkrižna reaktivnost antigen–gostitelj	DNI–TEDNI
Bystander aktivacija	cepivo proti hepatitisu B – zagon avtoimunosti; aktivacija že obstoječih avtoreaktivnih klonov (povezava ni dokončno potrjena)	DNI–TEDNI
Imunski kompleksi / protitelesa	AstraZeneca – VITT; protitelesa proti PF4, redek specifičen sindrom	DNI–TEDNI



Redki pomeni redki – absolutno tveganje na milijon odmerkov

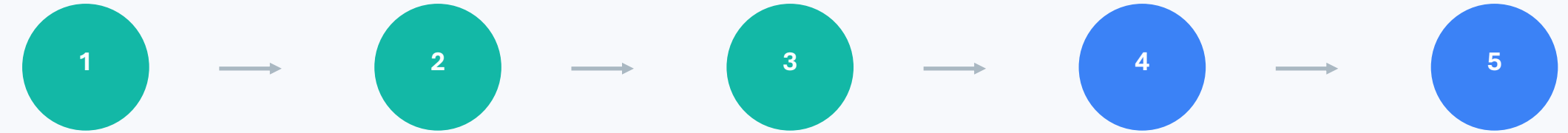
Približne velikosti iz različnih populacij in obdobij; niso neposredno medsebojno primerljive.



*Zgodnji podatki primarne serije; razpon je močno odvisen od starosti, spola, produkta in intervala. 90/milijon je za vizualni prikaz reda velikosti, ne univerzalna incidenca.

CDC; FDA; Oster et al., JAMA 2022.

Varnost cepiva se ne konča z registracijo



Predklinično	Faza I–III	Odobritev	Farmakovigilanca	Signal → ukrep
toksičnost, lokalna toleranca, adjuvansi	reaktogenost, pogosti neželeni učinki, AESI	ocena korist–tveganje	redki dogodki, podskupine, real-world podatki	sprememba navodil, previdnost, priporočil

Zakaj je postmarketinško spremljanje nujno?

Dogodek s pogostostjo 1 : 100.000 ali 1 : 1.000.000 praviloma ni zaznaven v registracijskih raziskavah.

Kaj iščemo?

Ne le poročila, ampak presežek nad pričakovano “background” incidenco in ponovljiv signal.

WHO non-clinical & clinical evaluation of vaccines; EMA GVP – vaccines.

RSV cepivo in prezgodnji porodi: od signala do dokazov

Abrysvo (Pfizer) – cepljenje nosečnic proti RSV



1. PRED REGISTRACIJO

Klinična raziskava

Prezgodnji porodi:
5,7 % cepljene
4,7 % placebo

Numerični signal; razlika ni bila statistično značilna.

→

2. REGULATORNI UKREP

Previdnostni pristop

FDA: cepljenje v 32.–36. tednu nosečnosti

Omejitev obdobja cepljenja zaradi morebitnega tveganja.

→

3. PO REGISTRACIJI

Opazovalna raziskava

Prezgodnji porodi:
5,9 % cepljene
6,7 % necepljene

Povečanega tveganja za prezgodnji porod niso potrdili.

KLJUČNO: Varnostni signal še ni dokaz vzročnosti – spremljanje se nadaljuje tudi po registraciji.

Viri: CDC/ACIP (2023); Son in sod., JAMA Network Open (2024).

Nina Grasselli Kmet • UKC Ljubljana

KME: prebojne okužbe in možna imunska ojačitev

Opisani so tudi hujši poteki po preboju zaščite; imunopatogenetski mehanizem ostaja hipoteza.



HIPOTEZA ADE

Upad nevtralizacije → preostala protitelesa bi lahko ojačala okužbo.
Ni eksperimentalno dokazano pri KME.

1 UPAD ZAŠČITNIH PROTITELES

Okužba kljub cepljenju, zlasti ob slabšem ali upadlem nevtralizacijskem odzivu.

2 SPREMENJENA SPECIFIČNA IMUNOST

↓ protitelesa proti NS1 • ↑ T-celični odziv na nestrukturne virusne proteine.

3 SPREMENJEN CITOKINSKI ODZIV

In vitro: ↓ IFN-α, IL-12, IL-15; ↑ IL-6, trend ↑ TNF-α → možna okvara krvno-možganske pregrade.

NAŠI PODATKI · EIT UKCL

6/74 (8,1 %) predhodno cepljenih · CRP 83,2 vs. 47,0 mg/L (p = 0,030)
Brez dokazanih razlik v MV, smrtnosti ali 6-mesečnem mRS (majhna skupina).

Imunski signali ≠ dokaz imunskega ojačanja; cepljenje ostaja ključna zaščita pred KME.

Aregay et al. npj Vaccines. 2024;9:141 | Marušić et al. Front Immunol. 2023;14:1190803 | Makarovič Vishaj S. Prešernova naloga, 2026.

AEFI / AESI

Preobčutljivost: s katerimi cepivi je povezanih največ anafilaksij?

Približna incidenca anafilaksije na milijon odmerkov; razponi izhajajo iz različnih raziskav in metod spremljanja.

#	Cepivo	Anafilaksije / milijon odmerkov	Opomba
1	**Steklina**	**55–86**	Visoka ocenjena incidenca; podatki temelijjo na majhnem številu primerov
2	**Rumena mrzlica**	14,6–21	Dobro opisan, vendar redek neželeni učinek
3	**KME**	približno 20	Redek pojav; poročano v farmakovigilančnih analizah
4	**HPV**	1,3–26	Razpon je velik med študijami in populacijami
5	**Gripa (inaktivirano cepivo)**	približno 1,3	Nizka incidenca; veliko absolutnih primerov zaradi velike uporabe

Anafilaksija je pri vseh cepivih redek dogodek; vrednosti niso neposredno primerljive med študijami.

Ključno: za klinični primer anafilaksije sta najbolj prepričljiva steklina ali rumena mrzlica.

Viri: CDC, ACIP, objavljene farmakovigilančne analize.

Anafilaksija po cepivu proti otroški paralizi

Inaktivirano cepivo (IPV): poročani primeri, vendar brez zanesljive ocene incidence.

Po cepivu IPV so poročali o anafilaktičnih reakcijah in anafilaktičnem šoku.[1]

Iz spontanih prijav ni mogoče zanesljivo izračunati pogostosti ali potrditi vzročnosti posameznega primera.[1]

Možni alergeni vključujejo sledove neomicina, streptomicina in polimiksina B, odvisno od pripravka.[2]

ZA PRIMERJAVO: VSA CEPIVA

1,31

primera na milijon odmerkov[3]

95-% IZ: 0,90–1,84

Ocena ni specifična za IPV.

Anafilaksija po predhodnem odmerku ali sestavini cepiva je kontraindikacija za naslednji odmerek.[2]

[1] IPOL: navodilo za predpisovanje, razdelek Post-marketing Experience (DailyMed). [2] CDC Pink Book, poglavje 18: Poliomyelitis.

[3] McNeil MM et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:868–878. doi:10.1016/j.jaci.2015.07.048.

ZGODOVINA PREPREČEVANJA NALEZLJIVIH BOLEZNI

Poliomielitis v Sloveniji: od epidemij do cepljenja

Epidemije so zaznamovale povojno obdobje; organizirano cepljenje je prelomno zmanjšalo pojavnost bolezni.

1946

Prvi prijavljeni primeri

Začetek epidemiološkega spremljanja

1956–1958

393 zbolelih · 41 umrlih

Hudi epidemijski valovi

1978

Zadnji izbruh · 9 otrok

Večina necepljenih ali nepopolno cepljenih



Terensko cepljenje otrok (arhivski posnetek)



Maribor, cepljenje proti poliu, 1957



Dr. Janez Kmet

1916–2003 • epidemiolog

- 1946 – prvi diplomant Medicinske fakultete v Ljubljani; zdravnik in epidemiolog.
- Na Ministrstvu za zdravstvo vodil oddelek za zatiranje nalezljivih bolezni ter cepljenja proti poliu, kozam, davici in oslovskemu kašlju.
- Z Milkom Bedjaničem in Mirkom Jungom sodeloval pri uvedbi Salkovega in pozneje Sabinovega cepljenja.

1957 SALK (IPV) → 1961 SABIN (OPV) → 1965 OBVEZNO CEPLJENJE

1957–1960 je bilo prostovoljno cepljenih približno 270.000 slovenskih otrok.

Viri: NIJZ, Načrt spremljanja poliovirusov (2025); NIJZ, Poročilo o cepljenju (2015); Slovenska biografija (Janez Kmet, Milko Bedjanič). Foto: uporabniško arhivsko gradivo.

2027 | 70 let naše intenzivne terapije

Od Respiracijskega centra do sodobne enote intenzivnega zdravljenja



01

1956 · EPIDEMIJA POLIOMIELITISA

251 zdravljenih bolnikov; približno tretjina je potrebovala podporo dihanju.

02

1957 · ROJSTVO RESPIRACIJSKEGA CENTRA

Prof. dr. Milko Bedjanič vzpostavi prvo tovrstno enoto; klinika pridobi 6 respiratorjev Lundia.

→

OD TAKRAT DO DANES

Od poliomielitisa in tetanusa do obravnave sepse ter najtežjih okužb pri kritično bolnih.

Viri: Slovenska biografija (Milko Bedjanič); Respiracijski center (2007); Revija za moje zdravje (2017).

01

PRIMER 1: PLATFORMA Z NAJBOLJE OPREDELJENIM SIGNALOM – MIOKARDITIS

mRNK cepiva proti COVID-19

Miokarditis po mRNK cepljenju: vzročna povezava je podprta

Kdo?

Največje tveganje:
- adolescenti in mladi moški
- predvsem po 2. odmerku primarne serije
- tveganje pada z višjo starostjo

Kdaj?

Najpogosteje v prvih 7 dneh po cepljenju. Tipično: bolečina v prsih, dispneja, palpitacije; troponin ↑.

Kako pogosto?

V zgodnjih podatkih primarne serije pri mladih moških približno 50–100+ primerov / milijon po 2. odmerku, odvisno od starosti in produkta.

Klinični potek je v večini opisanih primerov ugoden; podatki o dolgoročnem spremljanju se še dopolnjujejo.

CDC; Oster et al., JAMA 2022; Pillay et al., BMJ 2022; Nordic cohort, BMJ 2023.

Miokarditis po mRNK cepljenju: možni mehanizmi

Redek imunsko posredovani dogodek – molekularni mehanizmi še niso dokončno pojasnjeni.

KLJUČNI VZOREC

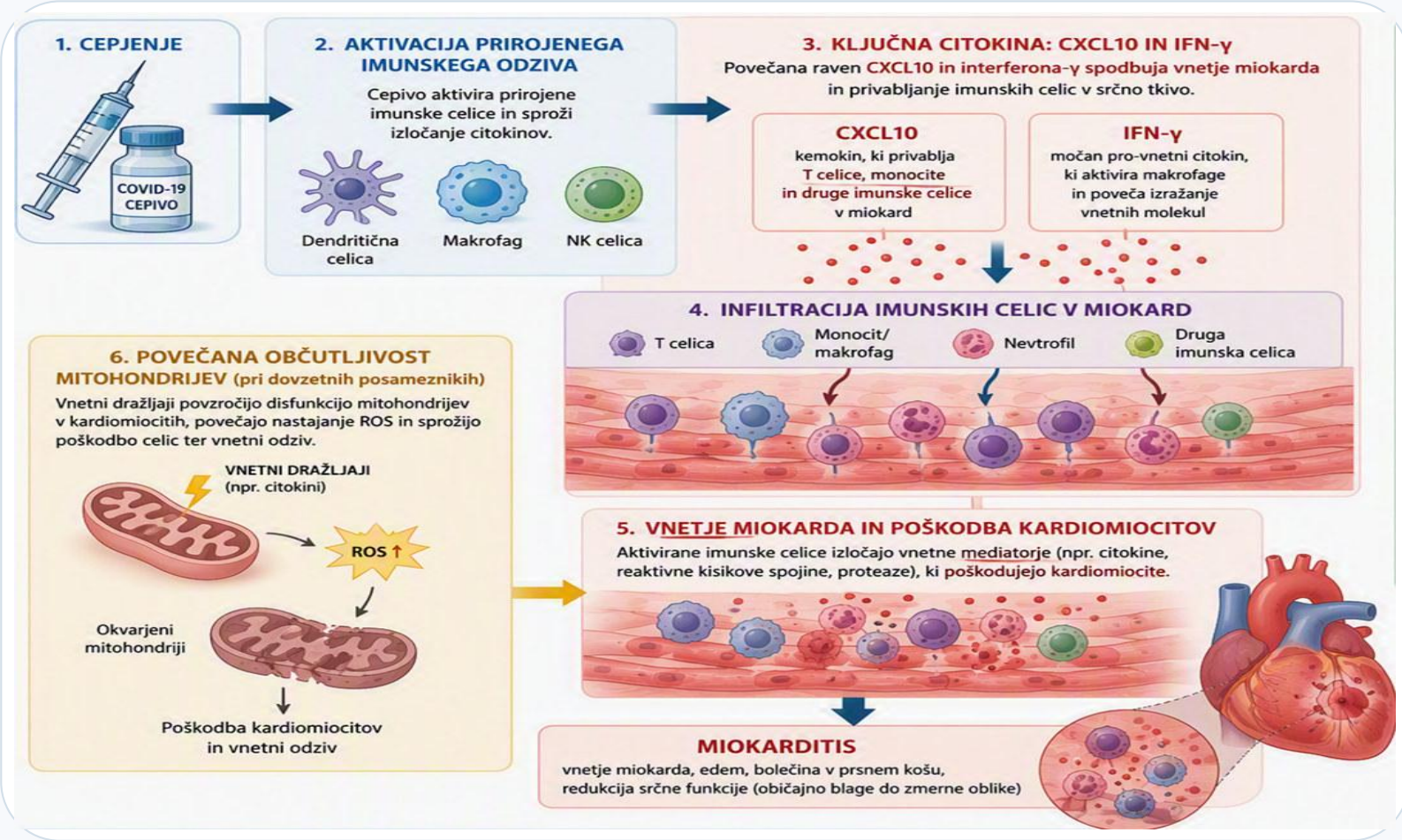
Pogosteje pri adolescentih in mladih moških, predvsem po 2. odmerku.

KLINIČNI POTEK

Običajno v prvih 7 dneh. Večina opisanih primerov ima ugoden akutni potek.

POZOR PRI RAZLAGI

Vloga citokinov in mitohondrijev je raziskovalna hipoteza; ni potrjena pri vseh bolnikih.



Eksperimentalni modeli podpirajo vlogo CXCL10/IFN-γ in mitohondrijskega stresa; potrebne so dodatne klinične potrditve.

Nishiga et al., Sci Transl Med 2025; Nature Communications 2026; raziskave mehanizmov ne dokazujejo univerzalne poti.

Long vax po cepljenju proti COVID-19: kaj vemo?

Vztrajni simptomi po cepljenju (PVS): klinična opažanja in preliminarni biološki signali.

KLINIČNI FENOTIP

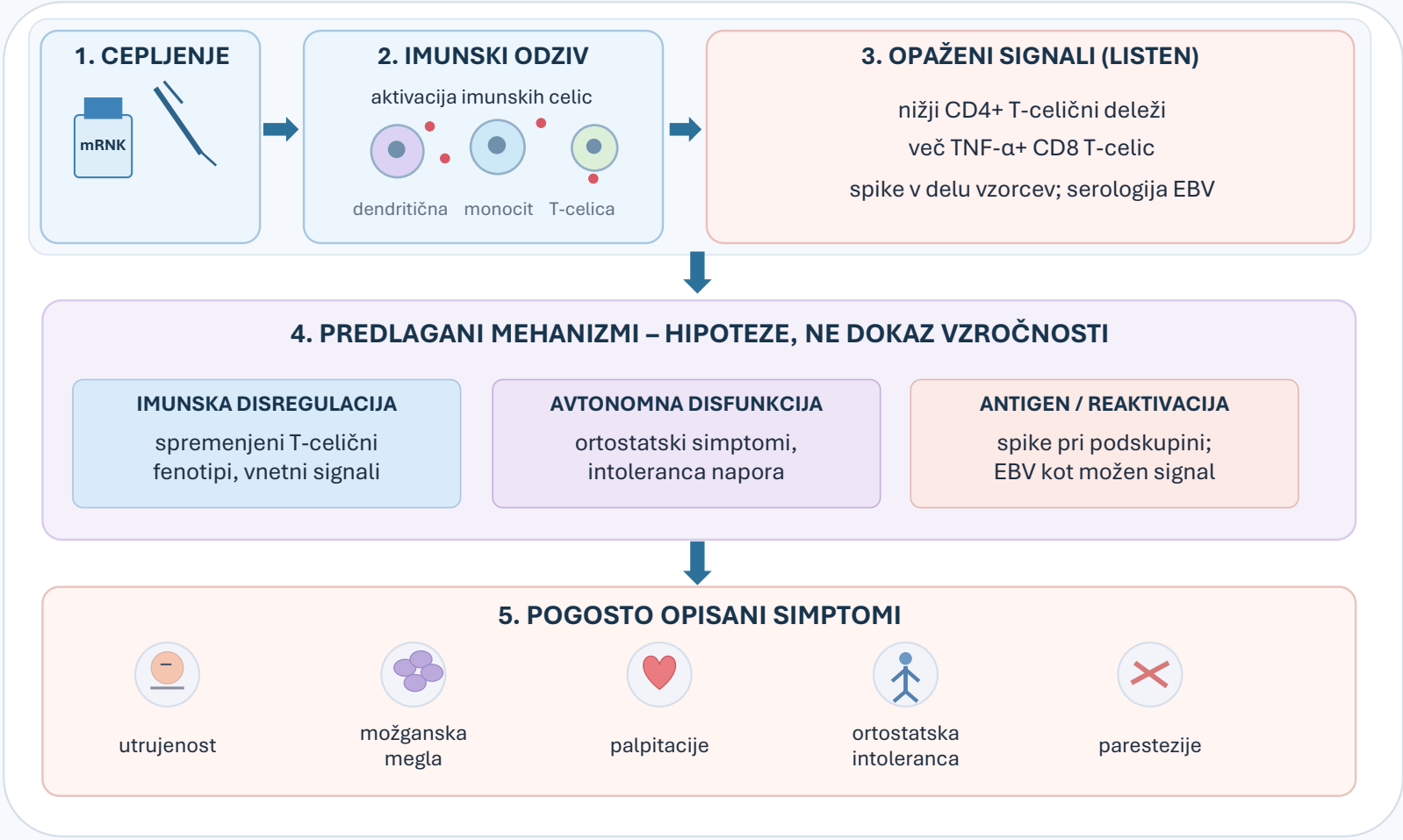
Utrujenost, kognitivne težave, parestezije in ortostatska intoleranca.

PODATKI IZ RAZISKAV

Yale LISTEN: 42 oseb s simptomi in 22 kontrol; opisane imunološke razlike.

POZOR PRI RAZLAGI

PVS ni potrjena samostojna diagnoza; vzročnost in incidenca ostajata nejasni.



Poročani simptomi zahtevajo obravnavo; biološki signali še ne dokazujejo vzročne zveze.

Bhattacharjee et al., medRxiv 2025 (predobjava); Yale LISTEN; majhen, selekcioniran vzorec.

Cepljenje in preprečevanje dolgega covida

Metaanaliza: cepljenje pred okužbo z omikronom in kasnejši dolgi covid.

31 OPAZOVALNIH ŠTUDIJ

V sistematičnem pregledu 31 študij; 11 v metaanalizah.

OSREDNJA UGOTOVITEV

Katerokoli cepljenje: OR 0,77 (95 % IZ 0,70–0,85) proti necepljenim.

OMEJITVE DOKAZOV

Visoka heterogenost; GRADE: zelo nizka gotovost dokazov.



Cepljenje je povezano z nižjimi obeti za dolgi covid; poživitveni odmerek lahko prinaša dodatno zaščito.

Green R et al. Nat Commun. 2025;16:10326. doi:10.1038/s41467-025-65302-0.

DOLGI COVID IN SINDROM PO CEPLJENJU

Ambulantna kohorta UKC Ljubljana • ambispektivna opazovalna raziskava

FEB 2025–MAR 2026

CELOTNA KOHORTA

63 **vključenih bolnikov**

51 žensk (81 %) · starost 48,4 ± 11 let

Obravnava: 18. 2. 2025–13. 3. 2026

»LONG VAX« / SINDROM PO CEPLJENJU

5 / 63 **7,9 %**

4 ženske, 1 moški · 19–52 let

NAJPOGOSTEJŠI SIMPTOMI V KOHORTI



BREME SIMPTOMOV

57,1 % močan vpliv na vsakdanja opravila

52,4 % brez telesne aktivnosti

47,6 % multisistemski fenotip

POMEMBNO 7,9 % je delež v izbrani ambulantni kohorti; časovna povezava s cepljenjem ne dokazuje vzročnosti.

Vir: T. Žula, magistrska naloga, FFA UL / UKC Ljubljana, 2026 (N = 63).

02

PRIMER 2: VISOKA REAKTOGENOST + REDEK GBS SIGNAL

Rekombinantno cepivo proti pasovcu (RZV)

Klinično breme herpesa zostra: več kot kožni izpuščaj

Močna akutna bolečina, trajna nevropatska bolečina in včasih hudi organski zapleti.



OČESNI ZOSTER

Keratitis, uveitis in možna trajna okvara vida.



RAMSAY–HUNTOV SINDROM

Otalgija, pareza obraznega živca; možna okvara sluha.



DISEMINIRANI ZOSTER

Zlasti pri imunsko oslabljenih: tudi pnevmonitis, encefalitis, hepatitis.

10–18 % **bolnikov razvije postherpetično nevralgijo; bolečina lahko traja mesece ali leta.**

Vir: CDC, Clinical Features of Shingles (2024); CDC, Shingles Facts and Stats (2024). Fotografije: ZosterSiVita (viri na izvornih drsnicah).

Nina Grasselli Kmet • UKC Ljubljana

RZV: močan adjuvansni sistem je nameren

gE antigen + AS01B (MPL + QS-21 v liposomih)

Zakaj AS01B?

Pri starejših je imunosenescenca. Adjuvans okrepi prirojeno aktivacijo in robusten celični odziv proti VZV.

Cena učinkovitosti

Lokalna bolečina, mialgije, utrujenost in sistemske reakcije so pogoste in včasih izrazite.

Pomembna ločnica

Reaktogenost po RZV je pričakovana farmakodinamika – sama po sebi ni dokaz imunotoksičnosti.

Močna reaktogenost ≠ slaba varnost.

WHO guideline on adjuvanted vaccines; FDA Shingrix prescribing information.

03

PRIMER 3: KAKO JE ZGODOVINSKI VARNOSTNI PROBLEM SPREMENIL PLATFORMO

Cepiva proti oslovskemu kašlju

Oslovski kašelj: ko strah pred cepivom spremeni epidemiologijo

Proticepilske trditve o polnoceličnem cepivu (wP) in kasnejši prehod na acelularno (aP)

VELIKA BRITANIJA · 1970. LETA

Po odmevnih trditvah o trajnih možganskih okvarah zaradi wP je zaupanje v cepljenje močno upadlo.

≈ 80 %

precepljenost 1972

31 %

precepljenost 1978

EPIDEMIJI 1978 IN 1982

V vrhuncu valov okoli 60.000 prijavljenih primerov na leto.

OD POLNOCELIČNEGA DO ACELULARNEGA CEPIVA

V številnih državah od 80./90. let naprej

wP · polnocelično

Cela inaktivirana bakterija
Več vročine in lokalnih reakcij
Obstojnejša zaščita*

→

aP · acelularno

Izbrani antigeni
Manj reaktogeno
Hitrejši upad zaščite*

*Primerjava velja za številna cepiva wP/aP; učinkovitost je odvisna tudi od pripravka.

KLJUČNO SPOROČILO

Nedokazane trditve so zmanjšale precepljenost; prehod na aP pa je bil tudi odziv na dejansko večjo reaktogenost wP – ob ceni hitrejšega upadanja zaščite.

Viri: WHO, Pertussis vaccines: position paper (WER 2015); Haslam et al., J R Soc Med 2014; Golden, J Pediatr 1990.

Nina Grasselli Kmet • UKC Ljubljana

Nevrološki neželeni dogodki: wP proti aP – kaj vemo danes?

Acelularno cepivo zmanjša akutno reaktogenost; trajne nevrološke poškodbe niso dokazano povezane s cepljenjem.

Dogodek	wP – polnocelično cepivo	aP – acelularno cepivo
Vročinski krči	Pogostejši; povezani predvsem z izrazitejšo vročinsko reakcijo.	Redkejši; v raziskavah manj krčev kot po wP.
Hipotonično-hiporesponzivne epizode (HHE)	Pogostejše; praviloma prehodne in brez trajnih posledic.	Redkejše; prav tako običajno prehodne.
Akutna encefalopatija	Izjemno redko poročana; dokazi o vzročnosti niso enoznačni.	Zelo redka; vzročna povezava ni potrjena.
Trajne nevrološke okvare	Ni potrjene splošne vzročne povezave s sindromom trajne možganske okvare.	Ni potrjene splošne vzročne povezave.

aP: približno 53 % manj krčev in 74 % manj HHE

Boljša prenosljivost ≠ odprava vseh tveganj

Viri: Cochrane CD001478 (2014); CDC/ACIP, MMWR 2018. HHE = hipotonično-hiporesponzivna epizoda.

04

PRIMER 4: MAJHEN GBS SIGNAL IN ZGODOVINSKI PRIMER PANDEMRIX

Cepiva proti gripi

Klinično breme gripe: veliko več kot »viroza«

Tudi danes lahko gripa povzroči hudo pljučno in sistemsko bolezen, zlasti pri ranljivih.



PANDEMIJA 1918–1919

Zasilni oddelki, prenatrpane bolnišnice; približno 50 milijonov smrti po svetu.



OSKRBA PRED SODOBNO EIT

Brez cepiv proti gripi, antibiotikov in sodobne mehanske ventilacije.

HUDI ZAPLETI DANES

PLJUČNICA IN ARDS

Virusna ali sekundarna bakterijska pljučnica; hipoksemija, ventilacija.

SEPSA IN ODPOVED ORGANOV

Septični šok, večorganska odpoved, zdravljenje v EIT.

DRUGI TEŽKI ZAPLETI

Miokarditis, encefalitis, poslabšanje kroničnih bolezni; IAPA.

3–5 mio hudih primerov gripe vsako leto po svetu

290–650 tisoč respiratornih smrti na leto po svetu

Viri: WHO, Seasonal Influenza (2025); CDC, Clinical Signs and Symptoms of Influenza (2026); National Archives, 1918 Flu Pandemic. Fotografiji: predavanje Gripa14.10final.

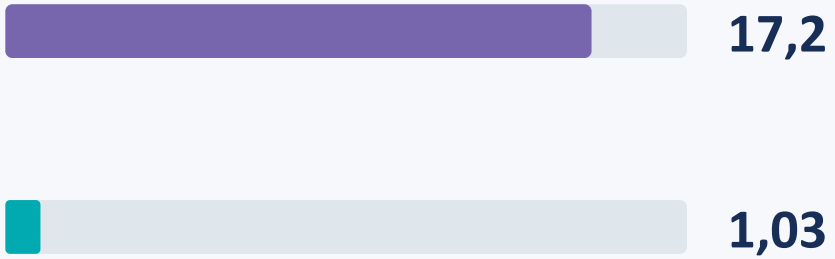
Nina Grasselli Kmet • UKC Ljubljana

Gripa in GBS: tveganje je večje po bolezni

Dodatne hospitalizacije zaradi GBS na milijon izpostavitev v šestih tednih

PRIPISLJIVO POVEČANJE TVEGANJA

Na podlagi populacijske raziskave (Kwong in sod., 2013)



Obravnava zaradi gripe temelji na diagnostični kodi; okužba ni nujno laboratorijsko potrjena.

≈ 17×

večje pripisljivo tveganje po obravnavi zaradi gripe

KLJUČNO **Tveganje za GBS je bistveno večje po gripi kot po cepljenju.**

MEHANIZEM Imunsko posredovana okvara perifernih živcev; mehanizem po cepivu ni dokazan.

Viri: Kwong et al. Lancet Infect Dis. 2013;13:769–776. Vellozzi et al. Clin Infect Dis. 2014;58:1149–1155.

Pandemrix in narkolepsija: zakaj je »produkt-specifično« pomembno

ČASOVNICA VARNOSTNEGA SIGNALA

2009 — **Pandemija H1N1**
AS03-adjuvantno cepivo Pandemrix

2010 — **Signal narkolepsije**
Finska in Švedska

2011 — **EMA omeji uporabo**
pri mlajših od 20 let

2012+ — **Epidemiološka potrditev**
povezave v nekaterih državah

KATAPLEKSIJA – KLINIČNI PRIKAZ



BBC News • 28 sekund • brez zvoka • ponavljanje

Posnetek prikazuje katapleksijo, ne dokazuje njenega vzroka.

Lekcija: varnostni signal je lahko specifičen za formulacijo, adjuvans, populacijo in epidemiološki kontekst – ne za cel razred cepiv proti gripi.

EMA, 2011; ECDC/VAESCO, večdržavna epidemiološka raziskava.

GRIPA A(H3N2): ALI PONAVLJAJOČE CEPLJENJE ZMANJŠA ZAŠČITO?

Imunološko »blunting« ≠ dokaz, da je bolje preskočiti cepljenje

A(H3N2)

IMUNOLOŠKI VIDIK

Antigenski imprinting

Prejšnji stik z antigenom lahko usmeri odziv na naslednje različice virusa.

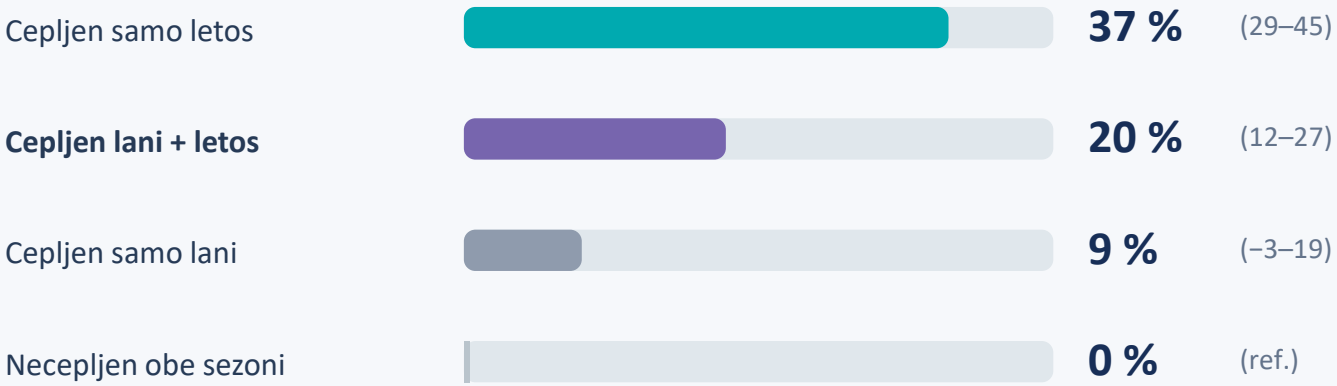
Manjši porast anti-HA

Po več zaporednih odmerkih, zlasti za H3N2; učinek je odvisen od sevov in sezone.

Serološki odziv ≠ klinična učinkovitost

KLINIČNA ZAŠČITA PRI A(H3N2)

Povprečna učinkovitost (VE) po cepilni zgodovini – metaanaliza 2023



95-% IZ za posamezne ocene VE; ne gre za absolutno tveganje okužbe.

KLJUČNO **20 % VE po dveh cepljenjih je ŠE VEDNO boljše kot 0 % pri necepljenih.**

NOVEJŠI KLINIČNI PODATKI V sezoni 2024/25 predhodno cepljenje ni statistično značilno spremenilo VE.

Viri: Jones-Gray et al. Lancet Respir Med 2023;11:27–44. Belongia et al. Expert Rev Vaccines 2017;16:723–736. Chung et al. CID 2026.

Bystander aktivacija: možen mehanizem, ne dokaz vzročnosti

Nespecifična aktivacija že prisotnih avtoreaktivnih limfocitov v vnetnem okolju.

1

VNETNI DRAŽLJAJ

Cepivo ali okužba aktivira prirojeno imunost.

→

2

CITOKINSKO OKOLJE

Citokini in kostimulacijski signali aktivirajo tudi sosednje limfocite.

→

3

AVTOREAKTIVNI KLON

Teoretično se lahko aktivirajo že obstoječe avtoreaktivne celice.

CEPLJENJE PROTI HEPATITISU B

Metaanalize niso potrdile povezave z multiplo sklerozo ali centralno demielinizacijo.

Mouchet J et al. Vaccine. 2018;36:1548–1555. | Sestili C et al. Hum Vaccin Immunother. 2019;15:2149–2156.

Slovenska nacionalna raziskava: hepatitis B pri otrocih v Sloveniji

sciendo 10.2478/sjph-2022-0015 Zdr Varst. 2022;61(2):109-114

Grasselli Kmet N, Poljak M, Zakotnik B, Matičič M. Hepatitis B elimination in children of Slovenian origin born in Slovenia after the introduction of preventive strategies: the results of a national study. Zdr Varst. 2022;61(2):109-114. doi: 10.2478/sjph-2022-0015.

HEPATITIS B ELIMINATION IN CHILDREN OF SLOVENIAN ORIGIN BORN IN SLOVENIA AFTER THE INTRODUCTION OF PREVENTIVE STRATEGIES: THE RESULTS OF A NATIONAL STUDY

ELIMINACIJA HEPATITISA B PRI OTROCIH SLOVENSKEGA IZVORA, ROJENIH V SLOVENIJI, PO UVEDBI PREVENTIVNIH UKREPOV: REZULTATI NACIONALNE RAZISKAVE

Nina GRASSELLI KMET[1,3*], Mario POLJAK[2,3], Breda ZAKOTNIK[1], Mojca MATIČIČ[1,3]

[1]University Medical Centre Ljubljana, Clinic for Infectious Diseases and Febrile Illneses, Japljeva 2, 1000 Ljubljana, Slovenia
[2]University of Ljubljana, Faculty of Medicine, Institute of Microbiology and Immunology, Zaloška 4, 1000 Ljubljana, Slovenia
[3]University of Ljubljana, Faculty of Medicine, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenia

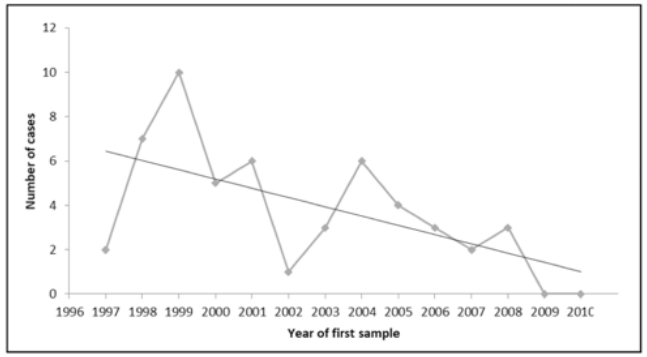


Figure 1. The annual number of newly registered hepatitis B virus chronically infected children in the studied period 1997-2010 (N=52).

IZVIRNA OBJAVA

Grasselli Kmet N
Poljak M
Zakotnik B
Matičič M

Zdravstveno varstvo
2022;61(2):109–114

DOI: 10.2478/sjph-2022-0015

Naši podatki: uspeh preprečevanja hepatitisa B

Nacionalna retrospektivna raziskava HBsAg-pozitivnih otrok, Slovenija 1997–2010

52

HBsAg-pozitivnih otrok

v nacionalni raziskavi

p = 0,006

statistično značilen upad

števila ugotovljenih okužb

p = 0,039

razlika med generacijami

otroci slovenskega izvora, rojeni pred letom 1994 oziroma po njem

KLJUČNO SPOROČILO

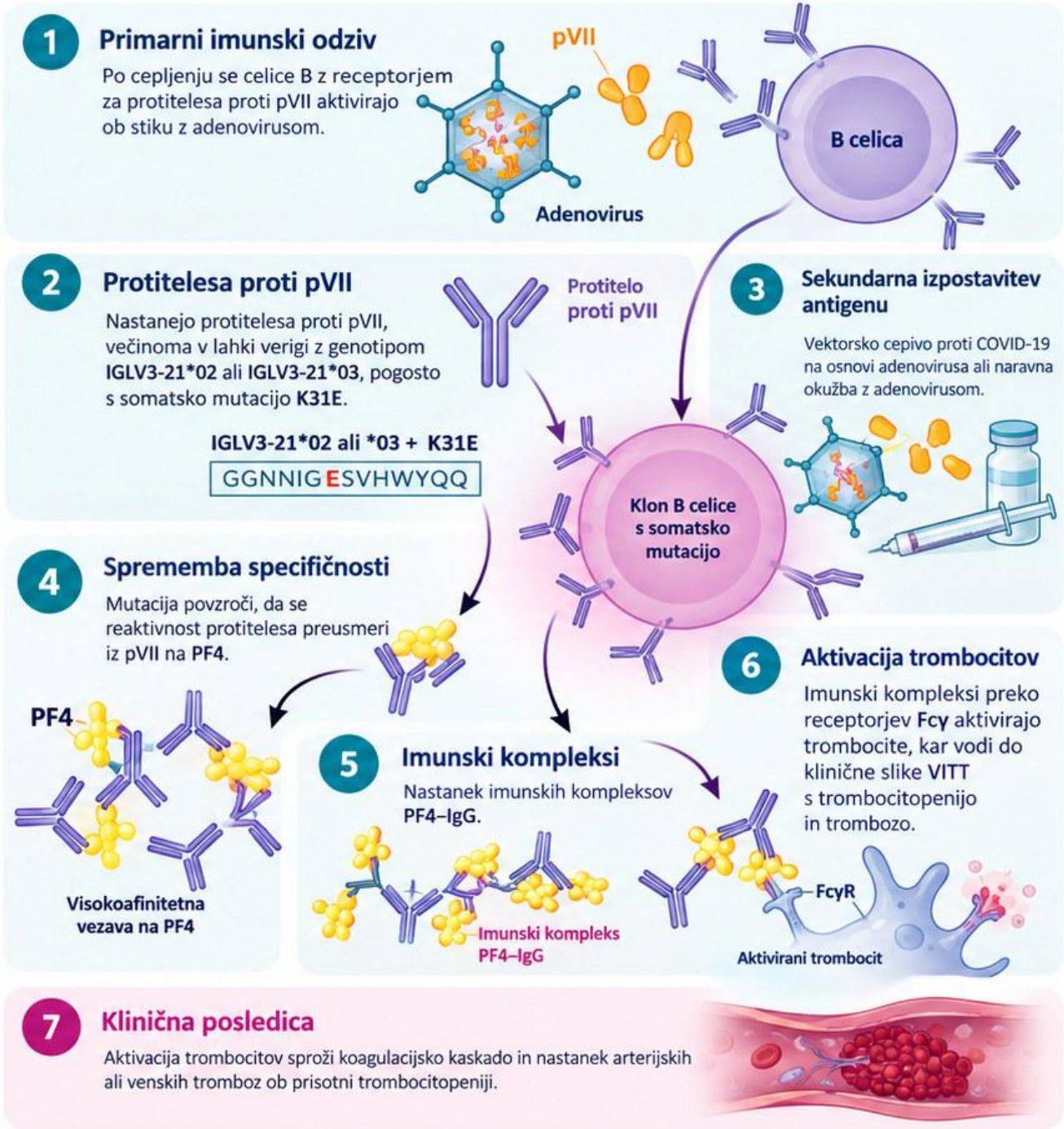
Cepljenje, presejanje nosečnic in zaščita novorojenčkov so skupaj omogočili eliminacijo kroničnega HBV v preučevani populaciji.

Grasselli Kmet N, Poljak M, Zakotnik B, Matičič M. Zdr Varst. 2022;61(2):109–114. doi:10.2478/sjph-2022-0015.

S cepivom povzročena imunska trombotična trombocitopenija

(angl. Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia, VITT)

- Glavni sprožilec: adenovirusni protein **pVII**.
- pVII je strukturno podoben človeškemu **trombocitnemu faktorju 4 (PF4)**.
- Pogoj 1: **IGLV3-21*02** ali **IGLV3-21*03** genotip.
- Pogoj 2: somatska mutacija **K31E** v lahki verigi Ig.
- Posledica: sprememba vezavne specifičnosti protitelesa in povečana afiniteta za **PF4**.
- Imunski kompleksi preko receptorjev **Fcγ** aktivirajo trombocite.
- Aktivacija trombocitov sproži koagulacijsko kaskado in nastanek tromboz.



RSV: KO CEPIVO OKREPI BOLEZEN

Zgodovinski primer imunopatologije po cepljenju • FI-RSV, ZDA (1966–1967)

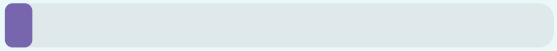
VAERD / ERD

HOSPITALIZACIJE PO NARAVNI OKUŽBI Z RSV

80 % FI-RSV cepljeni



5 % kontrolna skupina



NAJHUJŠI IZID

2 **umrla otroka**

po poznejši okužbi z RSV

KAKŠEN ZAPLET? S CEPLJENJEM OKREPLJENA RESPIRATORNA BOLEZEN

1 CEPIVO

FI-RSV

S formalinom inaktiviran RSV; neustrezen zaščitni odziv

2 IMUNSKI SPOMIN

Slaba nevtralizacija

Nezaščitna protitelesa in Th2-usmerjen odziv

3 OB OKUŽBI

Pljučna imunopatologija

Imunski kompleksi, komplement in eozinofilno vnetje

POSLEDICA **Hujši bronhiolitis in bronhopnevmonija ob okužbi z RSV → VAERD**

POMEN DANES Antigen preF in preverjanje VAERD; dojenčke zaščitimo z materinim cepljenjem ali monoklonskimi protitelesi.

Viri: Kim et al., Am J Epidemiol 1969;89:422–434; Acosta et al., Clin Vaccine Immunol 2016;23:189–195.

Varnostni dogodki – potrjene povezave in signali (1/2)

Cepivo	Dogodek	Stopnja dokaza	Velikost tveganja / podatek	Ključni ukrep / pomen
mRNK COVID	miokarditis	vzročna povezava podprta	največ pri mladih moških; 50–100+/milijon*	prilagoditev priporočil in intervalov
mRNK COVID	anafilaksija	prepoznan zelo redek neželeni učinek	≈5/milijon odmerkov	opazovanje; pripravljenost na adrenalin
RZV	GBS	epidemiološka asociacija; vzročnost ni dokončna	≈3 dodatni primeri/milijon (≥65 let)	opozorilo in postmarketinški nadzor
wP / DTaP	HHE, vročinski krči	znani redki dogodki; wP bolj reaktogeno	pogostost je odvisna od pripravka	pravilna ocena; manj reaktogena aP
Sezonska gripa	GBS	majhen signal v nekaterih sezonah	≈1–2 dodatna primera/milijon	individualna previdnost po predhodnem GBS
Pandemrix	narkolepsija	produkt-specifična povezanost	predvsem mlajši; populacijsko odvisno	omejitev uporabe; spremljanje
IPV	anafilaksija	primeri poročani; incidence ni mogoče oceniti	ni zanesljive ocene za IPV	preveriti predhodno anafilaksijo in alergene

* Zgodnji podatki pri mladih moških po 2. odmerku; ocene iz različnih populacij niso neposredno primerljive.

Varnostni dogodki – zgodovina in odprta vprašanja (2/2)

Cepivo	Dogodek	Stopnja dokaza	Velikost tveganja / podatek	Ključni ukrep / pomen
FI-RSV (1960. leta)	VAERD po okužbi z RSV	zgodovinsko dobro dokumentirana imunopatologija	80 % proti 5 % hospitalizacij med okuženimi**	opustitev formulacije; razvoj preF cepiv
RSV v nosečnosti	prezgodnji porod	numerični signal; vzročnost ni potrjena	5,7 % proti 4,7 % v raziskavi	previdnostni časovni okvir; spremljanje
KME	hujši prebojni potek	ADE / imunsko ojačanje: hipoteza, ne dokaz	6/74 predhodno cepljenih v naši EIT kohorti	cepljenje ostaja ključna zaščita
mRNK COVID	»long vax« / PVS	vzročnost, diagnoza in incidenca niso potrjene	5/63 v izbrani ambulantni kohorti***	obravnava simptomov; izključitev drugih vzrokov
Hepatitis B	MS / avtoimunost	bystander mehanizem možen; povezava ni potrjena	metaanalize brez dokazanega porasta tveganja	ne zamenjujmo mehanizma z dokazom
Gripa A(H3N2)	imprinting / »blunting«	imunološki pojav, ne dokaz imunotoksičnosti	odvisno od sezone in cepilne anamneze	ni podlage za preskakovanje cepljenja

** FI-RSV: med okuženimi v raziskavi. *** PVS: izbrana ambulantna kohorta, ne incidenca.

Kaj naredimo ob sumu na imunsko posredovani AEFI?

Praktični pristop za klinika.

1	**Opredeli fenotip**	jasna diagnoza in čas nastopa
2	**Izključi pogostejše vzroke**	okužba, zdravila, osnovna bolezen, naključni dogodek
3	**Dokumentiraj časovnico**	vrsta cepiva, odmerek, interval, serija
4	**Oceni nadaljnje odmerke**	kontraindikacija / previdnost / individualna odločitev
5	**Poročaj**	nacionalni farmakovigilančni sistem

Zdravimo sindrom – ne “cepiva”.

Kako komunicirati redke imunske zaplete – brez minimiziranja in brez strašenja

1	**Poimenuj dogodek**	“Miokarditis je prepoznan redek neželeni učinek v določeni skupini.”
2	**Daj absolutno tveganje**	“Govora je o nekaj do nekaj deset primerih na milijon – odvisno od skupine.”
3	**Povej negotovost**	“Za nekatere signale asociacija obstaja, vzročnost pa ni dokončno dokazana.”
4	**Primerjaj z boleznijo**	vedno starostno, spolno in klinično specifično – ne z eno generično številko
5	**Povej, kaj naredimo**	prepoznavanje simptomov, zdravljenje, poročanje, odločitev o naslednjem odmerku

Zaupanje raste z natančnostjo – ne z absolutnimi trditvami.

Zaključki

01 Cepiva so namenoma imunološko aktivna; reaktogenost je pogosto pričakovan del učinka.

02 Resni imunsko posredovani neželeni dogodki obstajajo, vendar so praviloma zelo redki.

03 Časovna povezava ni vzročnost – ključni so background incidence, aktivne baze in ponovljivost.

04 Najboljši primeri dobro opredeljenih signalov: mRNK-miokarditis, RZV-GBS, influenza-GBS, Pandemrix-narkolepsija.

05 **Farmakovigilanca ni znak negotovosti sistema, ampak mehanizem, s katerim se varnost po uvedbi še izboljšuje.**

Koristi cepljenja bistveno presegajo redka tveganja za imunsko posredovane zaplete.

Cepljenje: zelo varno in življenjsko pomembno

- Cepiva sodijo med **najvarnejše** in **najučinkovitejše** medicinske ukrepe.
- V zadnjih 50 letih so preprečila približno **154 milijonov smrti** (Lancet 2024).
- Cepljenje je izkoreninilo **črne koze**, skoraj odpravilo **poliomielitis** in močno zmanjšalo **tetanus** ter druge nalezljive bolezni.
- Večina neželenih učinkov je **blagih** in **prehodnih**; resni so zelo redki.
- **Koristi cepljenja** jasno pretehtajo tveganja – za posameznika in za družbo.



154 milijonov
preprečenih smrti
v 50 letih globalnih programov cepljenja
Lancet 2024



Poliomielitis – bolnišnični oddelek z »železnimi pljuči« pred uvedbo cepiva



Črne koze – ena najhujših nalezljivih bolezni v zgodovini



Tetanus – hudi krči in zakrčenost mišic pred uvedbo širokega cepljenja



Vir: Shattock AJ et al. *The Lancet*, 2024; WHO, 2024.

Hvala za pozornost!

Cepljenje rešuje življenja.



Vir slike: UNICEF, 2022