

Pregledni članek / Review article

PREDNOSTI IN POMANJKLJIVOSTI SPREMEMB ČASOVNICE CEPLJENJA PROTI HEPATITISU B IN OMR

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF HEPATITIS B AND MMR VACCINATION PROGRAM CHANGES

B. Zakotnik¹, N. Toplak^{2,3}

- (1) *Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*
- (2) *Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*
- (3) *Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

Cepljenje kot eden večjih uspehov medicine je pripomoglo k pomembnemu zmanjšanju pojavnosti in obolevnosti za nalezljivimi boleznimi. Nacionalni programi cepljenja, obveznost cepljenja in sankcije, če starši v državah, kjer je cepljenje obvezno, svojih otrok ne cepijo, se med državami precej razlikujejo. Cepljenje proti nalezljivim boleznim, vključno s cepljenjem proti hepatitisu B (HB) ter ošpicam, mumpsu in rdečkam (OMR), je obvezno v vseh vzhodnoevropskih državah, razen v Estoniji in Litvi. Od leta 2017 je obvezno tudi v Italiji, od letošnjega leta pa še v Franciji.

V prispevku predstavljamo trenutno stanje glede cepljenja proti HB in OMR v Sloveniji ter v drugih državah. Predstavljamo tudi razloge »za« in »proti« morebitni spremembi časovnice cepljenja proti HB in OMR v Sloveniji.

Ključne besede: cepljenje, nalezljive bolezni, hepatitis B, ošpice, mumps, rdečke, Slovenija.

ABSTRACT

Vaccinations are one of the major achievements in medicine and have contributed to a significant reduction in the incidence and morbidity of infectious diseases. National programmes, the obligation of parents to

vaccinate their children and the penalties for parents if they fail to vaccinate their children in countries with mandatory vaccinations, differ significantly between countries. Vaccinations against infectious diseases, including Hepatitis B (HB) and measles, mumps and rubella (MMR), are mandatory in Eastern European countries, except in Estonia and Lithuania. Since 2017, vaccinations have been mandatory in Italy and, as from this year, also in France.

In this article, we present the current status of HB and MMR vaccinations in Slovenia and other countries. Reasons for and against the possible change in the vaccination schedule for HB and MMR vaccinations are discussed.

Key words: vaccination, infectious diseases, hepatitis B, measles, mumps, rubella, Slovenia.

UVOD

Cepljenje proti nalezljivim boleznim kot eden večjih uspehov medicine preteklega stoletja je nedvomno pripomoglo k zmanjšanju obolevnosti in smrtnosti zaradi številnih nalezljivih bolezni. Po nekaterih ocenah s cepljenjem proti nalezljivim boleznim na letni ravni rešimo tri milijone otrok po vsem svetu, z že odkritimi cepivi pa bi jih lahko rešili še mnogo več (1, 2). Črne koze je s cepljenjem uspelo izkoreniniti, druge bolezni pa se – vsaj zaenkrat v omejenem obsegu – še pojavljajo. Otroška paraliza je še vedno endemična v Afganistanu, Nigeriji in Pakistanu (3). V zadnjih letih so se v Evropi ponovno v večjem obsegu pojavile ošpice, ki so jih v nekaterih državah prej že povsem odpravili (eliminirali) (4).

Okužba z virusom hepatitisa B (HB) je vzrok karcinoma jeter v kar 80 %. Prvo cepivo za zaščito pred okužbo z virusom HB je ameriška agencija za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) odobrila leta 1981 in je bilo tudi prvo cepivo za preprečevanje rakave bolezni (5). Cepljenje proti HB je v Sloveniji obvezno ob vstopu v šolo (6), večina evropskih držav pa ga svetuje že v prvem letu starosti (7). Približno 5 % zdrave populacije po cepljenju ne tvori zaščitnih protiteles, slabši odziv na cepljenje pa ugotavljamo predvsem pri tveganih skupinah, kot so bolniki na imunosupresivnem zdravljenju in bolniki s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo zdravljenje z dializo (8).

Cepljenje proti ošpicam, mumpsu, rdečkam (OMR) je v Sloveniji (6) obvezno, podobno kot tudi v drugih vzhodnoevropskih državah ter v Italiji in Franciji (7). Cepilni nacionalni programi se v različnih državah razlikujejo, predvsem glede časovnice cepljenja proti OMR. Vse države prvi odmerek cepiva svetujejo v starosti 11–15 mesecev (7). V Sloveniji je drugi odmerek cepiva predviden pred vstopom v šolo, tj. v starosti 5–6 let (6). V nekaterih državah drugi odmerek cepiva svetujejo že prej, pred drugim letom starosti, ali kasneje kot pri nas, v starosti 9 let ali več (7).

V Sloveniji otroke najpogosteje cepimo ob sistemskih pregledih. Glede na časovnico cepljenja po so potrebni tudi dodatni pregledi, da cepljenje lahko izvedemo po programu.

OBVEZNA CEPLJENJA OTROK V SLOVENIJI

V Sloveniji je cepljenje proti devetim nalezljivim boleznim še vedno obvezno (6). Cepiti začnemo v starosti treh mesecev, in sicer s petvalentnim cepivom proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški paralizni in povzročitelju *Hemophilus influenzae* tipa b (DTaP-IPV-Hib). Temeljno cepljenje opravimo s tremi odmerki cepiva v razmiku najmanj en mesec, poživitveni odmerek pa otroci prejmejo čez

eno leto oziroma v drugem letu starosti. V tretjem razredu osnovne šole prejmejo poživitveni odmerek proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju s cepivom z zmanjšano vsebnostjo toksoidov davice in oslovskega kašlja, ki je namenjeno večjim otrokom in odraslim (dTap). Srednješolci v tretjem letniku prejmejo poživitveni odmerek samo proti tetanusu oziroma davici in tetanusu (Te, dT). Kasneje naj bi zaščitne oz. poživitvene odmerke ponavljali na 10 let, a ta cepljenja niso obvezna (6). Petvalentno cepivo za cepljenje dojenčkov v Sloveniji uporabljamo od leta 2004, ko smo opustili uporabo živega cepiva proti otroški paralizi (9).

Na priporočilo Svetovne zdravstvene organizacije, da tudi države z nizko pojavnostjo hepatitisa B in zelo nizkim deležem nosilcev HBsAg (< 1 %) uvedejo univerzalno cepljenje, je bilo v Sloveniji cepljenje proti hepatitisu B vključeno v program obveznih cepljenj otrok v letu 1998 (10). Obdržali smo tudi program cepljenja tveganih skupin: presejanje nosečnic in cepljenje novorojenčkov mater, ki so nosilke HBsAg, cepljenje družinskih članov bolnikov ali nosilcev, cepljenje okužbi poklicno izpostavljenih oseb, bolnikov z nekaterimi kroničnimi boleznimi in cepljenje po poškodbah z ostrim kužnim predmetom (10).

Cepljenje proti hepatitisu B je bilo umeščeno v obdobje vstopa v osnovno šolo (10). Za popolno cepljenje so potrebni trije zaporedni odmerki po shemi 0, 1–3, 6 mesecev. Po cepljenju s tremi odmerki izdelava zaščitna protitelesa več kot 95 % cepljenih. Zaščita je dolgotrajna, verjetno vseživljenjska, poživitveni odmerki pa rutinsko niso potrebni (11).

V Sloveniji je obvezno tudi cepljenje proti OMR. Prvi odmerek cepiva prejmejo otroci v približno 12. mesecu starosti, poživitveni odmerek pa pred vstopom v šolo (6). Imunogenost cepiva je zelo dobra, saj ima več kot 95 % cepljenih protitelesa proti ošpicam, rdečkam in mumpsu že po prvem odmer-

ku, a ta postopno upadajo. S poživitvenim odmerkom pri 90 % cepljenih dosežemo doživljenjsko imunost (12). Cepljenje z dvema odmerkoma cepiva proti ošpicam izvajamo od leta 1974, a so otroci drugi odmerek prejeli sprva med 4. in 5. letom starosti, kasneje pa sta bili pridruženi še cepivi proti mumpsu in rdečkam. Sedanja časovnica cepljenja s kombiniranim cepivom so uvedli v začetku 90. let prejšnjega stoletja (13).

Petvalentno in šestvalentno cepivo

V številnih evropskih državah dojenčke cepijo s šestvalentnim cepivom, ki poleg komponent petvalentnega cepiva (DTaP-IPV-Hib) vsebuje tudi komponento proti HB. Obstajajo tudi razlike v shemah cepljenja in v starosti, pri kateri s cepljenjem začnejo (7). Razlike so posledica različnih časovnic sistematskih pregledov dojenčkov. Pri cepljenju s šestvalentnim cepivom sta najbolj pogosto v uporabi shemi 3 + 1 (trije odmerki v prvem letu, en odmerek v drugem letu) ali 2 + 1 (dva odmerka do 6. meseca in en odmerek pri prvem letu, najpogosteje v starosti 3, 5, 11 mesecev). Pri cepljenju po shemi 3+1 večinoma uporabljajo le šestvalentno cepivo (Belgija, Nizozemska, Nemčija) ali kombinirajo z enim odmerkom petvalentnega cepiva (Grčija, Španija) (14).

Imunogenost šestvalentnega cepiva, ki ga uporabljamo pri nas, je primerljiva za vse komponente oziroma ni slabša kot pri petvalentnem in monocepivu proti HB. Primerljivi so tudi trajanje zaščite in neželeni učinki (14).

Čeprav je imunski odziv za posamezne antigene po dveh odmerkih nekoliko nižji kot po treh, je delež cepljenih, ki pridobijo zaščitne ravni protiteles, kljub temu primerljivo visok (91,7–100 % po dveh odmerkih in 96,4–100 % po treh odmerkih), po poživitvenem odmerku pa pri obeh shemah podoben (99,2–100 % po shemi 2+1 in 98,4–100 % po shemi 3+1) (15).

Časovnica sistematskih pregledov in cepljenj v predšolskem in šolskem obdobju

Trenutno veljavna časovnica sistematskih pregledov v predšolskem in šolskem obdobju je narekovala tudi časovnico cepljenj v teh starostnih obdobjih. Sistematske preglede naj bi izvajali pri starosti 1, 3, 6, 9, 12, 18 mesecev, 3 leta, 5 let, pred vstopom v šolo, v 1., 3., 6. in 8. razredu osnovne šole ter v 1. in 3. letniku srednje šole (16).

S temeljnimi cepljenjem s petvalentnim cepivom začnemo v starosti 3 mesecev in zaključimo pri 6 mesecih. Z enim vmesnim pregledom otroci opravijo cepljenje z vsemi tremi odmerki. Poživitveni odmerek prejmejo ob pregledu v 18. mesecu starosti (6).

Cepljenje proti hepatitisu B smo v obdobje vstopa v osnovno šolo umestili iz preprostega razloga – dveh sistematskih pregledov (pred vstopom v šolo in v 1. razredu) v razmiku manj kot enega leta. Z enim vmesnim pregledom lahko tako otroci prejmejo vse tri odmerke cepiva proti hepatitisu B, hkrati z enim od odmerkov (praviloma s prvim odmerkom) pa tudi cepivo OMR (6, 10).

Z uvedbo devetletke in vstopom v šolo pri starosti 6 let se je pojavila potreba po spremembi zaporedja sistematskih pregledov od vstopa v šolo dalje. Predlagane spremembe vključujejo opustitev sistematskega pregleda pri starosti 5 let, ker so v tem obdobju otroci že pregledani za vstop v šolo. Sistematski pregledi naj bi se nato premaknili v 2. in 4. razred osnovne šole, sistematski pregledi v 6. in 8. razredu osnovne šole ter 1. in 3. letniku srednje šole pa bi ostali. Pri predlagani časovnici sistematskih pregledov bi za izvedbo cepljenja proti hepatitisu B potrebovali dva dodatna vmesna obiska pri zdravniku. Ker je v zadnjih letih na voljo šestvalentno cepivo, nekateri pediatri predlagajo, da cepljenje proti hepatitisu B pridružimo temeljnimi cepljenjem dojenčkov.

CEPLJENJE PROTI HEPATITISU B IN OMR V DRUGIH DRŽAVAH EU

Večina Evropskih držav – za razliko od Slovenije – cepi proti HB že v prvem letu starosti (7). Cepljenje proti HB je obvezno v prvem letu starosti na Hrvaškem, Češkem, Slovaškem, Poljskem, v Italiji, Latviji, Srbiji in Ukrajini; neobvezno, a svetovano je v Avstriji, Estoniji, Franciji, Litvi, Nemčiji, Španiji, Švici, Turčiji, Veliki Britaniji, na Norveškem in Nizozemskem. Na Madžarskem prejmejo otroci dva odmerka cepiva v starosti 13 let, v Franciji, Švici in Nemčiji pa se otroci, ki niso bili cepljeni v prvem letu starosti, lahko cepijo tudi v starosti 6 let ali v starosti 11–17 let. Po podatkih Evropskega centra za kontrolo bolezni (ECDC) iz leta 2016 je razširjenost HB v Evropski uniji približno 0,9 %, v veliki večini zahodnoevropskih držav, tudi v Sloveniji, pa približno 1 % ali nižja. Z 0,1 % je najnižja na Irskem, najvišja pa v Grčiji (3,3 %) in Romuniji (4,4 %). Na Madžarskem, kjer cepijo proti HB kasneje kot pri nas (v starosti 13 let), je razširjenost HB 0,4 % (17, 18).

V letu 2000 sta v Evropi dobili licenco za promet dve šestvalentni cepivi (DTaP-Hib-IPV-HB), kar je pripomoglo k izjemnemu povečanju precepljenosti otrok proti HB v Avstriji, Nemčiji, Italiji in Švici (19). V Evropi sta trenutno na tržišču dve šestvalentni cepivi z dovoljenjem za promet s strani Evropske agencije za zdravila (angl. *European Medicines Agency*, EMA) – Infanrix-hexa® in Hexaxim®.

Prvi odmerek cepiva OMR je v vseh Evropskih državah obvezen oz. priporočen v starosti 11–15 mesecev, drugi odmerek cepiva pa prejmejo otroci v evropskih državah precej različno. Podobno kot v Sloveniji, v starosti 6 let, prejmejo cepivo še otroci na Hrvaškem, v Italiji, Latviji, Litvi, v Srbiji, Turčiji in Ukrajini. Na Češkem, v Avstriji, Franciji, Nemčiji, Španiji, Švici in Veliki Britaniji prejmejo drugi odmerek že prej, pred 2. letom starosti (Če-

ška, Francija, Nemčija, Švica) ali med 2. in 4. letom (Španija) ter 3. in 5. letom (Velika Britanija). Kasneje kot pri nas, v starosti 9 let ali kasneje, pa prejmejo cepivo proti OMR otroci na Madžarskem, Nizozemskem, Norveškem, Poljskem, Slovaškem in v Estoniji (7).

RAZPRAVLJANJE – PREDNOSTI IN POMANJKLJIVOSTI SPREMEMBE ČASOVNICE CEPLJENJA

V državah z zelo nizko razširjenostjo HB, ki imajo urejeno presejalno testiranje nosečnic in cepljenje novorojenčkov mater nosilk HBsAg (npr. v Sloveniji), je tveganje okužbe s HB po puberteti oziroma pri mladih odraslih največje (17). Ob uvedbi univerzalnega cepljenja proti HB je bilo torej treba poiskati optimalen čas za izvedbo treh zaporednih cepljenj v obdobju pred puberteto. V evropskih državah so se o tem odločali zelo različno. V Sloveniji je bilo zaradi zaporedja sistematskih pregledov cepljenje najenostavneje izvedljivo ob vstopu v šolo (10). Zaradi izjemno majhnega tveganja okužbe in potrebne dvojne zbadanja, ker je bilo cepivo proti HB tedaj na voljo zgolj v samostojni obliki, smo cepljenje hkrati z drugimi cepivi priporočali le dojenčkom iz tveganih skupin. V tistih evropskih državah, kjer so izvajali hkratno cepljenje dojenčkov s petvalentnim cepivom in cepivom proti HB, so zelo hitro po registraciji prešli na uporabo šestvalentnega cepiva (15).

Glede na načrtovane spremembe časovnice sistematskih pregledov bi bilo tudi pri nas – ob uporabi šestvalentnega cepiva – enostavneje cepiti dojenčke. Odgovor na cepivo je pri dojenčkih, starejših od treh mesecev, enako dober kot pri večjih otrocih, trajanje zaščite pa enako (20). Po izsledkih opazovanj v endemskih področjih zaščita proti HB dokazano traja vsaj 20 let po cepljenju (14, 21). Čeprav v daljšem obdobju po cepljenju lahko pride do zmanjšanja protiteles pod zaščitno vrednost, pride pri večini zaradi aktivacije imunskega spomina ob stiku z

antigenom do burnega odziva in izrazitega porasta koncentracije protiteles (22).

Ob spremembi časovnice cepljenja in zamenjavi cepiva se bomo morali odločiti tudi o shemi cepljenja. S petvalentnim cepivom cepimo po shemi 3+1, proti HB pa cepimo s tremi odmerki cepiva. Lahko bi obdržali enako shemo cepljenja kot do sedaj ali prešli na shemo 2+1. V državah z nizko pojavnostjo bolezni in tam, kjer bo pričakovana precepljenost s tretjim odmerkom visoka, je shema ugodna tudi zaradi manjših stroškov (15).

Nevarnost pri shemi 2+1 je, da zaščita proti otroški paralizi ne bo dolgotrajna. Pri uporabi sheme 2+1 bo verjetno nekaj let kasneje potreben dodaten poživitevni odmerek cepiva proti otroški paralizi. Trenutno Evropa velja za področje brez otroške paralize, a je zaradi povečanega priseljevanja ljudi s področij, kjer se otroška paraliza še vedno pojavlja, tudi danes potrebna dobra zaščita (23).

Pediatrji, ki cepijo otroke, pričakujejo, da bo s cepljenjem proti HB manj težav v dojenčkovem obdobju kot danes v predšolskem obdobju in da se bo precepljenost proti HB izboljšala. Precepljenost proti HB je že vrsto let najnižja med obveznimi cepljenji (< 90 %) (24). Razlogi staršev, ki odklonijo cepljenje proti HB, so majhno tveganje okužbe v zgodnjem obdobju (zato želijo cepljenje preložiti do pubertete) in strah pred neželenimi učinki (25). Ti razlogi bodo ostali, zato moramo staršem, nasprotnikom cepljenja proti HB, omogočiti cepljenje s petvalentnim cepivom, saj si ne želimo upada precepljenosti tudi proti drugim boleznim. Pri uporabi različnih cepiv bo potrebne več previdnosti, saj je verjetnost pomot večja.

Sprememba programa bo imela nedvomno tudi finančne posledice. Razlog ni le višja cena šestvalentnega cepiva, saj država z razpisom za večje naročilo lahko vpliva tudi na znižanje cene, ampak predvsem dvojni program. Še šest let po uvedbi cepljenja dojenčkov bomo namreč morali hkrati

cepiti tudi »vstopnike« v šolo, torej dve generaciji otrok hkrati.

Cepljenje proti OMR s prvim odmerkom vse države svetujejo v starosti 11–15 mesecev. Nacionalni programi cepljenja se med državami najbolj razlikujejo po priporočenem času drugega odmerka. Številne države imajo – podobno kot Slovenija – drugi odmerek v starosti 4–6 let, mnoge prej, že v drugem letu starosti, nekatere precej kasneje, okrog 9. leta (Nizozemska) ali 11. leta (Norveška) (6, 7, 26). Po prvem odmerku cepiva izdelava zaščitne koncentracije protiteles proti ošpicam več kot 95 % otrok, po drugem odmerku pa kar 99 % (12). Imunski odziv na poživitveni odmerek je enako dober ne glede na starost prejemnika. Zaščita je dolgotrajna, pri veliki večini vseživljenjska. Ob kasnejšem poživitvenem odmerku pričakujemo daljše trajanje zaščite, bolj zgodaj pa je smiselno poživitveno cepiti tam, kjer so izbruhi bolezni pogostejši. Pri odločitvi za premik poživitvenega odmerka v bolj zgodnje obdobje se moramo zavedati tudi finančnih posledic. Nekaj let bomo namreč morali cepljenje izvajati po stari in novi shemi, kar pomeni dvojne stroške.

Čeprav je potreben samo en poživitveni odmerek, ga lahko poljubno priključimo k predlagani novi časovnici sistemskih pregledov. Če bi poživitveni odmerek cepiva proti OMR predstavili v zgodnejše obdobje, je nevarno, da bi se precepljenost proti OMR še zmanjšala. Morda bi še več staršev nasprotovalo tudi prvemu odmerku.

ZAKLJUČEK

Kakršne koli spremembe moramo v cepilni program uvajati premišljeno, postopno in v skladu s finančnimi zmožnostmi zdravstvenega sistema.

Čeprav bi z uvedbo šestvalentnega cepiva v prvem letu starosti morda izboljšali precepljenost proti HB, bi sprememba časovnice cepljenja lahko na precepljenost s cepivom DTaP-IPV-Hib vplivala tudi neugodno. Vsekakor bi s prehodom na šestvalentno cepivo poenostavili izvajanje programa obveznih

cepljenj, a bi sprememba nekaj let povzročala dvojne stroške.

Premik poživitvenega odmerka cepiva OMR v zgodnejše obdobje torej ne prinaša posebne vsebinske prednosti, vsekakor pa bo nekaj let povzročal dvojne stroške.

Glede na trenutni trend upadanja precepljenosti otrok moramo razmisliti o dodatnih ukrepih za povečanje precepljenosti, vključno z izobraževanjem strokovne in laične javnosti. Dokler bodo dvomljivci v varnost in uspešnost cepljenja celo v naših vrstah – med zdravniki in medicinskimi sestrami – nam precepljenosti verjetno ne bo uspelo izboljšati.

LITERATURA

1. Kraigher A. Cepljenje v Sloveniji in izzivi. 20. Derčevi dnevi – Zbornik predavanj. Ljubljana: Pediatrična klinika 2008: 11–9.
2. Sadanand S. Vaccination: the present and the future. *Yale J Biol Med* 2011; 84: 353–9.
3. Gardner TJ, Diop OM, Jorba J, Chavan S, Ahmed J, Anand A. Surveillance to track progress toward polio eradication – worldwide, 2016–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 418–23.
4. Orosz L, Gaspar G, Rozsa A, Rakos N, Sziveri S, Bosnyakovits T. Epidemiological situation of measles in Romania, Italy, and Hungary: On what treats should we focus nowadays? *Acta Microbiol Immunol Hung* 2018; 28: 1–8.
5. Beasley RP. Development of hepatitis B vaccine. *JAMA* 2009; 302: 322–4.
6. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2018. Dosegljivo na: <http://www.nijz.si/sl/program-cepljenja-in-zascite-z-zdravili-za-leto-2018>
7. European centre for disease prevention and control. Vaccine schedules in all countries of the European Union. Dosegljivo na: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>

8. Saco TV, Strauss AT, Iedford DK. Hepatitis B vaccine non-responders: possible mechanisms and solutions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; S1081-1206(18)30251-1. Epub ahead of print.
9. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Ministrstvo za zdravje RS. Analiza izvajanja imunizacijskega programa in drugih ukrepov za varstvo prebivalstva pred nalezljivimi boleznimi v Sloveniji v letu 2004. Dosegljivo na: <http://www.nijz.si/sl/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih>
10. Ministrstvo za zdravje. Program imunoprofilakse in kemoprofilakse za leto 1998. Ur. l. RS št. 69/95, str. 550.
11. Chang MS, Nguyen MH. Epidemiology of hepatitis B and the role of vaccination. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31: 239–47.
12. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (2): CD004407.
13. Kraigher A, Ihan A, Avčin T. Cepljenje in cepiva. *Dobre prakse varnega cepljenja*. Ljubljana : Sekcija za preventivno medicino SZD : Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD : Inštitut za varovanje zdravja, 2011.
14. Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, Rodríguez-Tenreiro Sánchez C, Martínón-Torres F. New perspectives for hexavalent vaccines. *Vaccine* 2017; pii: S0264-410X(17)30860-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.063. [Epub ahead of print] 2017.
15. Baldo V, Bonanni P, Castro M, Gabutti G, Franco E, Marchetti F et al. Combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b vaccine; *Infanrix™ hexa*. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014; 10: 129–37.
16. Anon. Preventivni zdravstveni pregledi novorojenčkov, predšolskih, šolskih otrok, mladine in študentov. Dosegljivo na: http://www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja_in_prioritete/javno_zdravje/obvladovanje_kronicnih_nenalezljivih_bolezni_in_stanj/preventivni_zdravstveni_pregledi/preventivni_pregledi_novorojenckov_predsolskih_in_solskih_otrok_mladine_in_studentov/
17. European centre for disease prevention and control. Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2016.
18. Maticič M, Poljak M. Slovenske nacionalne usmeritve za preprečevanje reaktivacije hepatitisa B pri bolnikih, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 599–608.
19. World Health Organization. Safety of hexavalent vaccines. Dosegljivo na: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hexavalent/jan_2005/en/
20. Avdicova M, Crasta PD, Hardt K, Kovac M. Lasting immune memory against hepatitis B following challenge 10-11 years after primary vaccination with either three doses of hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib or monovalent hepatitis B vaccine at 3, 5 and 11-12 months of age. *Vaccine* 2015; 33: 2727–33.
21. Van Der Meeren O, Behre U, Crasta P. Immunity to hepatitis B persists in adolescents 15-16 years of age vaccinated in infancy with three doses of hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2016; 34: 2745–9.
22. Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, Zanis C, Getty M, Peters H, Parkinson AJ. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 650–5.
23. European centre for disease prevention and control. Poliomyelitis. Dosegljivo na: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/poliomyelitis%20AER_0.pdf
24. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2016. Dosegljivo na: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/porocilo_cepljenje2016.pdf

25. Grgič Vitek M, Sevljak Jurjevec M, Zakotnik B. Kontraindikacije za cepljenje – izkušnje nacionalne komisije. Infektološki simpozij 2012 – Zbornik predavanj. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo 2012.
26. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2017 global summary. Dosegljivo na: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules

Kontaktna oseba / Contact person:

Doc. dr. Nataša Toplak, dr. med.

Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

in

Katedra za pediatrijo

Medicinska fakulteta

Univerza v Ljubljani

Bohoričeva 20

SI-1000 Ljubljana

Slovenija

E-pošta: natasa.toplak@kclj.si

Prispelo/Received: 4. 5. 2018

Sprejeto/Accepted: 28. 7. 2018