

Imunosenescenca in cepljenje starostnikov

IMMUNOSENESCENCE AND VACCINATION IN THE ELDERLY

Špela VIDOVIČ¹, Zoran SIMONVIČ¹, Karl TURK¹, Sanja VUZEM¹

¹ Nacionalni inštitut za javno zdravje, Območna enota Maribor

Kaj je znanega?

Staranje je povezano s povečano dovzetnostjo za bakterijske in virusne okužbe ter upadom imunosti v tej skupini populacije. Imunski odziv starostnikov po cepljenju je slabši v primerjavi z mlajšo populacijo. Cepljenje je še vedno najuspešnejši ukrep za preprečevanje nekaterih okužb pri starostnikih.

Kaj je novega?

Starostne spremembe tako prirojenega kot pridobljenega imunskega sistema vplivajo na učinkovitost cepljenja. Trenutno dosegljiva cepiva so pri starostnikih relativno slabo učinkovita, zato bi bilo potrebno razviti starostnikom prilagojena cepiva. Precepljenost starostnikov v Sloveniji je nizka. Za dvig precepljenosti je potrebna boljša ozaveščenost o smiselnosti cepljenja.

Navajajte kot:

Vidovič Š, Simonovič Z, Turk K, Vuzem S. Imunosenescenca in cepljenje starostnikov. Javno zdravje 2017;1(1):15-22.

Prispelo:

2.6.2017

Sprejeto:

1.8.2017

Korespondenca:

spela.vidovic@nijz.si

Članek je licenciran pod pogoji Creative Commons Attribution 4.0 International licence. (CC-BY licenca). The article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY license).

Izvleček

Staranje populacije prinaša nove izzive na področju zdravstvenega varstva starostnikov. Eden od njih je tudi cepljenje starejših oseb proti nalezljivim boleznim, katere zaradi oslabelosti imunskega sistema potekajo v težji obliki in z morebitnimi dodatnimi zapleti.

Cepljenje je najučinkovitejši ukrep za preprečevanje nalezljivih bolezni, vendar je dokazano, da se imunski odziv po cepljenju znižuje s starostjo cepljene osebe. Tako je imunski odziv po cepljenju starostnikov zaradi imunosenescence potencialno manj intenziven kot pri mlajši populaciji. Kljub temu je zaradi narave bolezni in pogostejših zapletov ter celo smrtnega izida v primeru zbolevanja, pri starostnikih še posebej priporočeno cepljenje proti gripi in pnevmokoknim okužbam, tetanusu in oslovskemu kašlju ter pasavcu. Med priporočena cepljenja za starostnike v Sloveniji, ki je endemska država, sodi tudi cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu.

Ključne besede imunosenescenca, staranje, cepljenje, imunski odziv

Abstract

Ageing population is bringing new challenges in the field of health care for the elderly. One of them is the vaccination of older people against a range of communicable diseases. The elderly often have a more severe clinical course of the disease and serious complications might occur, which is partly due to the waning immune system.

Immunization is the most effective measure for infectious disease prevention; however, effectiveness of vaccines decreases with age of the vaccinated person. Immune response after vaccination in the elderly is not as intense as in the younger population, but because of the nature of infectious diseases and a higher risk of complications or even death, the recommended vaccinations for the elderly are vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae*, tetanus and pertussis and herpes zoster. Vaccination against tick-borne encephalitis is also recommended, as Slovenia is an endemic country.

Keywords immunosenescence, ageing, vaccination, immune response

I UVOD

V zadnjem stoletju se je pričakovana življenjska doba dramatično podaljšala in projekcije kažejo, da se bo populacija Evropske unije v prihodnjih desetletjih še naprej starala (1). Povečanje deleža starostnikov v populaciji predstavlja eno od najpomembnejših družbenih sprememb v 21. stoletju in bo imelo vpliv na skoraj vseh ravneh družbe (2). Tudi v Sloveniji se obetajo velike spremembe v starostni strukturi prebivalstva. Delež starostnikov (starih 65 let ali več) naj bi se povišal s 17,3 % v letu 2013 na kar 29,9 % vseh prebivalcev v letu 2050 in se nato na tej ravni ustalil. Delež starejših prebivalcev se bo torej v prihodnjih 35 letih skoraj podvojil (3).

Staranje je kompleksen proces, ki vpliva na številne fiziološke funkcije, tudi na delovanje imunskega sistema (4). Ta se z leti nenehno preoblikuje in posledično je njegova odzivnost na imunske izzive iz okolja močno odvisna od starosti posameznika (5). Spremembe imunskega sistema, ki so posledica staranja, imenujemo imunosenescenca (6). Pogosto zmotno mislimo, da je imunski sistem starostnikov na splošno slabo odziven in neučinkovit, vendar so takšne razlage napačne. Kljub temu, da določeni imunski mehanizmi s starostjo upadajo, ta upad ni vsesplošen – nekateri elementi imunskega odziva se ohranijo, določeni se celo okrepijo (na primer produkcija vnetnih citokinov s strani makrofagov) (7). Razumevanje mehanizmov okvar imunskega sistema, povezanih s staranjem, je ključno za ohranjanje zdravja starostnikov, saj imunski sistem sodeluje tako pri obvladovanju nalezljivih in rakavih bolezni, kot tudi pri celjenju in obnovi tkiv (5). Namen prispevka je povzeti najpomembnejša dejstva in nova dognanja s področja sprememb imunskega sistema, ki se pojavijo v procesu staranja ter opisati, kako te spremembe vplivajo na učinkovitost cepljenja starostnikov. Povzeli smo tudi trenutno veljavna priporočila za cepljenje ter izpostavili določene kontroverznosti v zvezi s cepljenjem starejših.

2 S STARANJEM POVEZANE SPREMEMBE IMUNSKEGA SISTEMA

Incidenca okužb je pri starostnikih visoka, prav tako so v tej starostni skupini pogostejši resni zapleti nalezljivih bolezni (8). Dejavniki, ki vodijo do povečane dovzetnosti starejših za pojav nalezljivih bolezni, so zapleteni in številni. Med njimi so komorbidnost, invalidnost, slabotnost in upad učinkovitosti imunskega sistema po 50. letu. V procesu staranja pride do številnih sprememb v celični in s protitelesi posredovani imunosti. Imunosenescenca se lahko

pojavi tudi v mlajših starostnih skupinah, vendar je bolj značilna za starostnike. Celična imunost namreč eksponentno upada po 50. letu starosti in to je tudi eden od razlogov, da je cepljenje slabše učinkovito pri starostnikih kot pri mladih posameznikih (9).

2.1 Spremembe prirojene imunosti in njihov vpliv na cepljenje

S starostjo se število fagocitnih celic zmanjša, poleg tega pa imajo te celice tudi zmanjšano sposobnost fagocitoze (7,10,11). Za prepoznavanje molekul tujkov s strani fagocitnih celic so namreč potrebni površinski receptorji, med katere sodijo tudi receptorji TLR (Toll-like receptors). Najnovejše študije so pokazale, da s staranjem pride do okvar pri ekspresiji teh površinskih receptorjev (10,12,13). Prav tako je zmanjšano število Langerhansovih celic v koži. Okvarjena je ekspresija poglobitnega histokompatibilnostnega kompleksa (major histocompatibility complex - MHC) I in II in s tem tudi zmožnost dendritičnih celic za predstavljanje antigenov. Vse te s starostjo povezane spremembe prirojene imunosti lahko vplivajo na učinkovitost cepljenja, saj se zmanjša prepoznavanje in fagocitoza antigena na mestu cepljenja. Zmanjšana fagocitoza in okvare v procesu predstavitve antigenov vodijo v slabšo aktivacijo pridobljene imunosti in antigensko specifičnega imunskega odziva (10).

Kljub slabšanju funkcije določenih imunskih celic pa so nedavne študije dokazale, da se vnetni procesi s starostjo ojačajo in povzročajo kronično vnetje v telesu starostnika. Avtorji so našli višje koncentracije tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF) in interlevkinov v serumu starostnikov v primerjavi z mlajšimi posamezniki. »Inflammaging« ali subklinično kronično vnetje v starosti velja za predispozicijski dejavnik pri razvoju bolezni, ki se značilno razvijejo v starosti. Okvari pa lahko tudi sposobnost organizma za prepoznavanje antigenov povzročiteljev nalezljivih bolezni ali antigenov v cepivu in so zato v starosti potrebni močnejši stimulusi (npr. pri cepljenju) za razvoj primerne imunskega odziva (7,10,14).

Klasična cepiva in adjuvansi v njih so zaradi vseh naštetih mehanizmov okvar imunskega sistema slabše učinkoviti pri starostnikih v primerjavi z mlajšo populacijo. Prav zaradi tega so se raziskovalci na tem področju usmerili v pripravo cepiv, specifično namenjenih posameznikom, starejšim od 65 let (7,10).

2.2 Spremembe pridobljene imunosti in njihov vpliv na cepljenje

V procesu staranja se že od zgodnjih let aktivnost in funkcija priželjca (timusa) nenehno zmanjšujeta (4). Posledično je zmanjšano nastajanje naivnih T

limfocitov in močno zmanjšano število naivnih T limfocitov v periferni krvi pri starostnikih (15,16). T celice so tudi funkcionalno spremenjene in vse to vodi v zmanjšan imunski odziv na nove antigene. Za primeren celični in s protitelesi posredovan imunski odziv po cepljenju so ključnega pomena spominske T celice. Študije so pokazale, da so spominske T celice, ki nastanejo iz naivnih T celic v starosti, manj vzdržljive, kot tiste, ki nastanejo v mladosti. Zmanjšano število naivnih T celic pri starostnikih spremlja kopičenje visoko diferenciranih efektorskih T celic, ki imajo značilno manjšo sposobnost migriranja v bezgavke in aktiviranja ob stiku z antigen predstavljajočimi celicami. (10,17). Podobne spremembe najdemo tudi pri populaciji B celic, kar vodi v zmanjšanje raznolikosti protitelesno posredovanega imunskega odziva (10).

Pri cepljenju starostnikov je potrebno upoštevati, da se ne ustvari tako intenziven imunski odziv, kot bi ga pričakovali v mlajši starostni skupini in, da ta tudi ni tako dolgotrajen. Titer protiteles po cepljenju pri starejših posameznikih pada hitreje kot pri mlajših. Vemo tudi, da je uspešnost ustvarjanja primernega imunskega odziva po pozitivnem odmerku močno povezana s titrom protiteles, ki je bil prisoten pred pozitivnim cepljenjem. Te ugotovitve govorijo v prid pomembnosti bazičnega cepljenja v mladosti za zagotovitev primernega imunskega spomina v starosti (10).

3 PRIPOROČENA CEPLJENJA ZA STAROSTNIKE

Preprečevanje nalezljivih boleznih s cepljenjem v starosti prispeva k aktivnemu in zdravemu staranju in izboljšanju kakovosti življenja starostnikov. Breme nekaterih nalezljivih boleznih v tej starostni skupini je veliko, saj je incidenčna stopnja teh boleznih visoka, poleg tega pa je potek boleznih težji in so zapleti pogosti. Na žalost so cepiva v tej starostni skupini slabše učinkovita, kljub temu pa ostaja cepljenje starostnikov najučinkovitejši ukrep za preprečevanje okužb (9). Center za preprečevanje in nadzor boleznih v Atlanti (CDC) priporoča cepljenje starejših od 65 let s cepivom proti gripi in pnevmokoknim okužbam ter starejših od 60 let s cepivom proti pasavcu. Prav tako so v odrasli dobi in starosti priporočeni redni pozitivni odmerki proti tetanusu vsakih 10 let ter pozitivno cepljenje proti davici in oslovskemu kašlju pri osebah, ki v odrasli dobi še niso prejele pozitivnega odmerka proti tema dvema boleznima (18). Tudi slovenska priporočila so zelo podobna. Med priporočena cepljenja za starostnike v Sloveniji, poleg že omenjenih, sodi tudi cepljenje proti klopnemu

meningoencefalitisu (KME), saj se Slovenija uvršča med endemske države z zelo visoko obolevnostjo zaradi KME (19,20).

Pri ozaveščanju splošne javnosti glede koristi cepljenja proti nalezljivim boleznim imajo ključno vlogo zdravniki vseh specialnosti in njihova ozaveščenost o dobrobiti cepljenja. Znano je, da laiki v zvezi z informacijami o cepivih najbolj zaupajo zdravnikom in da obstaja jasna povezava med zdravnikovim znanjem in njegovim odnosom do cepljenja ter precepljenostjo izbrane populacije (21).

3.1 Cepljenje proti gripi

Imunosenesenca skupaj s pridruženimi boleznimi (pogosto boleznimi dihal in srčno-žilnimi boleznimi) poveča tveganje za zaplete ali celo smrt zaradi infekcijskih boleznih, kot je gripa. Kar 70–80 % smrti in 50–70 % hospitalizacij zaradi gripe se zgodi v starostni skupini 65 let ali več, zato je v tem starostnem obdobju cepljenje proti gripi zelo priporočljivo (22). Študije so pokazale, da je cepivo proti gripi sicer manj uspešno pri preprečevanju pojava simptomov in znakov gripe pri starejših, je pa učinkovito pri preprečevanju zapletov te bolezni (23). Kritični pregled metaanaliz iz leta 2012 je pokazal, da je v zvezi z učinkovitostjo cepiva pri preprečevanju laboratorijsko potrjene gripe pri starostnikih še nekaj negotovosti. Ena izmed metaanaliz, ki je zajela 3 randomizirane kontrolirane študije, je pokazala, da je učinkovitost cepiva 58 % (95 % interval zaupanja: 34–73 %), druga, ki je zajemala kohortne študije pa 63 % (95 % interval zaupanja: 28–81%). Rezultati metaanalize, ki je zajemala 10 kohortnih študij, so paradoksnih, saj niso pokazali razlike v zaščiti pri cepljenih in tistih brez intervencije (41 %, 95 % interval zaupanja: 15–70 %). Rezultati v zvezi z učinkovitostjo cepljenja pri preprečevanju klinično potrjene bolezni so bili jasni. Učinkovitost cepiva se je gibala med 24–56 % (Gross: 56 %, 95 % interval zaupanja: 39–68 %; Vu: 35 %, 95 % interval zaupanja: 19–47 %; Jefferson (randomizirane kontrolirane študije): 41 %, 95 % interval zaupanja: 27–53 %; Jefferson (observacijske študije): 24 %, 95 % interval zaupanja: 13–38 %). Rezultati so pokazali tudi, da je cepivo proti gripi zelo učinkovito pri zmanjševanju tveganja smrti. Zanimivo je, da je bila učinkovitost pri preprečevanju smrti zaradi gripe ali pljučnice zelo podobna učinkovitosti pri preprečevanju smrti zaradi vseh vzrokov (ocena učinkovitosti se je gibala med 47–68 % (Gross: 68 %, 95 % interval zaupanja: 56–76 %; Vu: 50 %, 95 % interval zaupanja: 45–56 %; Jefferson: 47 %, 95 % interval zaupanja: 39–54 %) (24). Kljub zmerni učinkovitosti cepiva pri preprečevanju pojava gripe pri starostnikih, ostaja cepljenje najbolj učinkovit

javnozdravstveni ukrep za zaščito starejših pred gripi. Starostniki so ena od najbolj ogroženih skupin populacije, poleg tega je potrebno poudariti, da je cepljenje proti gripi varno in nimamo poročil o njegovih resnih stranskih učinkih (24,25).

V Sloveniji priporočamo vsakoletno cepljenje proti gripi za vse osebe, starejše od 65 let (19). Delež cepljenih v starostni skupini ≥ 65 let je nizek in se v zadnjih sezonah znižuje. V sezoni 2015/16 je znašal le 10,4 %. Tako spadamo med evropske države z najnižjim deležem starejših oseb, cepljenih proti gripi in ne dosegamo zastavljenih ciljev Svetovne zdravstvene organizacije, po katerih bi morala precepljenost starejših proti gripi znašati vsaj 75 % (26). Izmed držav članic Evropske unije in Evropskega gospodarskega prostora, ki podatke o precepljenosti poročajo Evropskemu centru za preprečevanje in nadzor bolezni (ECDC), ima najvišjo precepljenost med starejšimi od 55 let Velika Britanija, sledijo Norveška, Irska in Belgija. V vseh naštetih državah je bil delež cepljenih starejših oseb v sezoni 2013/14 in 2014/15 višji od 60 % (27).

3.2 Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam

Bolezni, povzročene z bakterijo *Streptococcus pneumoniae*, so globalno še vedno povezane z visoko stopnjo smrtnosti. Najpogostejši vzrok smrti v skupini teh bolezni je pljučnica, redkeje pa invazivne pnevmokokne okužbe (28). V razvitih državah so zaradi pljučnice najbolj ogroženi starostniki, zato je v tej skupini populacije preprečevanje pljučnice s cepivi zelo pomembno (29,30).

Na voljo je več vrst cepiv proti pnevmokoknim okužbam: 23-valentno polisaharidno in novejši 10- in 13-valentni konjugirani cepivi (31,32). Cochranova metaanaliza iz leta 2013 je pokazala, da je polisaharidno cepivo učinkovito pri preprečevanju invazivnih pnevmokoknih okužb pri odraslih (razmerje obetov 0,26, 95% interval zaupanja: 0,14 do 0,45), ni pa dovolj dokazov o preprečevanju pljučnice in zmanjšanju umrljivosti po cepljenju s tem cepivom (30). Študije, ki so raziskovale učinkovitost 13-valentnega konjugiranega cepiva pri imunokompetentnih starejših so pokazale, da cepljenje zmanjša pojavljanje pljučnice in invazivnih pnevmokoknih okužb pri starostnikih, vendar se učinkovitost cepiva manjša s starostjo (33). Velika randomizirana študija, izvedena na Nizozemskem na več kot 85.000 opazovancih, starejših od 65 let (CAPITA: The Community-Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults) je pokazala, da je učinkovitost 13-valentnega konjugiranega cepiva pri preprečevanju pnevmokokne pljučnice, povzročene s serotipi, vključenimi v cepivo, 45,6 % (95 % interval

zaupanja: 21,8–62,5%), za preprečevanje invazivnih pnevmokoknih okužb pa 75 % (95 % interval zaupanja: 41,4–90,8%)(34,35). Podobno kot cepljenje proti gripi, tudi cepljenje proti pnevmokokni pljučnici pri starostnikih spodbudi slabši imunski odziv v primerjavi z mlajšo populacijo (36–38).

K zaščiti starostnikov močno prispeva tudi vpeljava cepljenja proti pnevmokoknim okužbam v program cepljenja za otroke. V državah, kjer dosegajo visoke deleže precepljenosti otrok s konjugiranim pnevmokoknim cepivom, so zaznali upad incidenčne stopnje invazivnih pnevmokoknih okužb, povzročenih s serotipi, vsebovanimi v cepivu tudi pri odraslih. Cepljenje namreč preprečuje nazofaringealno kolonizacijo pri otrocih in s tem prenašanje okužb med otroki in odraslimi (39,40). V Sloveniji se je redni program cepljenja otrok proti pnevmokoknim okužbam začel izvajati s 1.1.2015 in v naslednjih letih bi lahko pričakovali tudi pri nas podobne rezultate, saj je večina diagnosticiranih invazivnih okužb pri odraslih povzročenih s serotipi, prisotnimi v cepivu (41). Žal pa je delež cepljenih otrok v Sloveniji nižji od 50 %, zato je ugoden vpliv precepljenosti otrok na znižanje obolevnosti odraslih vprašljiv (26). Po slovenskih priporočilih se enkratno cepljenje proti pnevmokoknim okužbam, bodisi s polisaharidnim ali konjugiranim cepivom ali obema, priporoča vsem osebam, starejšim od 65 let (19). V Sloveniji se vsako leto s prvim odmerkom cepiva proti pnevmokoknim okužbam cepi okoli 560 oseb, starejših od 65 let, število cepljenih se v zadnjih letih nekoliko zvišuje (26,42–44).

3.3 Cepljenje proti pasavcu

Pasavec oz. herpes zoster nastane zaradi reaktivacije latentnega virusa varičele zostra, ki ostane doživljenjsko v senzoričnih ganglijih po preboleli okužbi z noricami. 20–35 % oseb, ki so prebolele norice, razvije pasavec kasneje v življenju in pri 13–40 % primerov se razvijejo zapleti, kot je postherpetična nevralgija, ki lahko močno poslabša kakovost življenja (45). Znano je, da imajo starostniki povišano tveganje za razvoj pasavca in, da je učinkovitost zdravljenja herpes zostra negotova. Cepivo proti varičela zoster virusu je za starostnike dokazano učinkovito in varno. Velika kontrolirana, dvojno slepa, randomizirana študija na odraslih, starejših od 60 let, ki je proučevala učinkovitost živega oslabljenega cepiva, ki vsebuje Oka/Merck sev virusa varičela zoster, je pokazala, da je cepivo učinkovito, saj je zmanjšalo incidenco zostra za 51,3 % (95 % interval zaupanja: 44,2–57,6 %). Učinkovitost cepiva je bila 37,6 % v skupini sodelujočih, starih 70 let ali več ter 63,9 % v starostni skupini 60–69 let. Cepivo je učinkovito tudi za preprečevanje postherpetične nevralgije - incidenca se

je pri cepljenih zmanjšala za 66,5 % (95 % interval zaupanja: 47,5–79,2 %) (46). Trenutno je na voljo cepivo, ki vsebuje žive oslajljene viruse, v procesu preizkušanja pa je novo rekombinantno cepivo, ki bo namenjeno tudi imunokompromitiranim posameznikom (47).

V Sloveniji je bilo v letu 2015 prijavljenih 4137 bolnikov s pasavcem (200,5/100.000) (41). Incidenčna stopnja s starostjo narašča in je pričakovano najvišja po 75. letu starosti. Cepivo proti pasavcu z oslajljenimi virusi varičele zostra je v Sloveniji na voljo od spomladi 2016 in je priporočeno za osebe, starejše od 60 let (19). Uporaba cepiva je trenutno pri nas še zelo nizka (48). Od uvedbe cepljenja do maja 2017 je bilo namreč izdanih le sedem odmerkov cepiva (podatek Službe za preskrbo s cepivi Nacionalnega inštituta za javno zdravje) (41). Za razliko od Slovenije, kjer je precepljenost praktično nična, je v nekaterih razvitih državah precepljenost proti pasavcu visoka. V Združenih državah Amerike (ZDA) je bilo tako v letu 2015 cepljenih 30,6 % ustreznih starih oseb in precepljenost se vsako leto nekoliko poveča (49). Med državami se razlikujejo tudi priporočila. V ZDA priporočajo cepljenje vsem starejšim od 60 let, v Avstriji starejšim od 50 let, v Veliki Britaniji pa starejšim od 70 let (21).

3.4 Cepljenje proti tetanusu in oslovskemu kašlju

Kljub upadanju incidenčne stopnje tetanusa in oslovskega kašlja se ti dve bolezni med starostniki še vedno pojavljata (7). Zaradi tetanusa tako v Sloveniji kot tudi drugih razvitih državah najpogosteje obolevajo starejše ženske, ki so bile rojene pred uvedbo cepljenja v nacionalne programe cepljenja, medtem ko so moški prejeli cepivo med služenjem vojaškega roka (50,51). Tudi število novih primerov oslovskega kašlja med starostniki ostaja visoko, poleg tega se ocenjuje, da je ugotavljanje bolezni pri odraslih slabše, prijavljanje pa nepopolno (7,26).

Cepljenje proti tetanusu in oslovskemu kašlju je vključeno v letni Program cepljenja in zaščite z zdravili ter je po Zakonu o nalezljivih boleznih obvezno za otroke od dopolnjenih treh mesecev dalje (19,52). Po slovenskih priporočilih se pri osebah, ki v odrasli dobi še niso prejele poživitvenega odmerka, enkrat v odraslem življenju priporoča uporaba kombiniranega cepiva proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju. Cepljenje s kombiniranim cepivom proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju je samoplačniško, medtem ko se monovalentno cepivo proti tetanusu ali kombinirano cepivo proti davici in tetanusu financirata iz sredstev za obvezno zdravstveno zavarovanje (19). Učinkovitost kombiniranega cepiva je pri starostnikih

močno odvisna od titrov protiteles, ki so prisotni v serumu pred cepljenjem. Verjetnost, da bo starostnik razvil primeren imunski odziv po poživitvenem cepljenju je večja, če so že predhodno titri protiteles višji (7). Poživitveni odmerki cepiva proti tetanusu in davici so po Programu cepljenja in zaščite z zdravili v Sloveniji pri odraslih predvideni na vsakih 10 let, vendar se redno preverjanje cepilnega statusa bolnikov ob vsakem obisku v ambulanti izbranega zdravnika v praksi ne izvaja oziroma je pomanjkljivo (51).

3.5 Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu

Slovenija se uvršča med endemske države z najvišjo obolevnostjo za klopni meningoencefalitisom v Evropi in tudi v svetu (20). Najvišja starostno specifična incidenčna stopnja bolezni je v starostni skupini 55 do 64 let (4,8/100.000 v letu 2015), sledi pa starostna skupina 65 do 74 let (4/100.000 v letu 2015) (41).

Cepljenje je najučinkovitejši ukrep za zaščito pred klopni meningoencefalitisom (20). Študija Stiasnyjeve s sodelavci iz leta 2012 je pokazala, da imajo starostniki po cepljenju nižji titer protiteles v serumu v primerjavi z mlajšimi posamezniki, kakovost in funkcionalnost protiteles pa je primerljiva v obeh skupinah (53). Podobno so pokazale tudi druge raziskave. Ugotovili so, da se s staranjem imunski odziv po cepljenju slabša oziroma zmanjšuje (54). Študija terenske učinkovitosti cepiva proti klopni meningoencefalitisu, izvedena v Avstriji, je pokazala, da je učinkovitost cepiva zelo visoka. Rezultati so pokazali razlike v učinkovitosti med skupino redno in neredno cepljenih (99 % za tiste, ki so cepljeni redno in po priporočilih ter 95 % za neredno cepljene), med različnimi starostnimi skupinami pa niso ugotovili pomembnih razlik (55,56).

Delež cepljenih je v Sloveniji zelo nizek, čeprav smo endemska država in je cepljenje priporočeno za vse prebivalce Slovenije, starejše od 1 leta. Cepljenje se še posebej priporoča za osebe, ki bivajo ali predvidevajo aktivnosti na endemskem območju (19). Glede na poročila o izvajanju cepljenja je ocenjeno, da se redno cepi le okrog 7 % prebivalstva, raziskava na reprezentativnem vzorcu prebivalcev Slovenije iz leta 2007 pa kaže, da je bilo v Sloveniji 12,4 % prebivalcev starih 15 let ali več že kdaj cepljenih proti klopni meningoencefalitisu (26).

4 ZAKLJUČEK

Cepljenje je najučinkovitejši ukrep za zaščito starostnikov pred okužbami, vendar je učinkovitost cepljenja v tej starostni skupini zaradi

imunosenescence slabša. Da bi lahko kar najbolje izkoristili cepljenje in cepiva, ki so na voljo, je potrebno razumeti spremembe imunskega sistema, ki se pojavijo v starosti, in katere so omejitve pri cepljenju starostnikov ter temu primerno prilagoditi cepilne sheme in programe. V prihodnje bo potreben tudi razvoj novih tehnologij na področju cepljenja in razvoj cepiv, specifično namenjenih starejši populaciji, ki bodo vsebovala bolj potentne adjuvance za spodbuditev burnejšega imunskega odziva.

Precepljenost starostnikov je v Sloveniji nizka v primerjavi z drugimi državami. Da bi dvignili delež cepljenih starostnikov pri nas, bo ozaveščanje splošne in strokovne javnosti o dobrobiti cepljenja tudi v tej starostni skupini ključnega pomena. Danes je večina naporov za ohranjanje visoke precepljenosti usmerjena v otroško populacijo, vendar bo v prihodnje potreben večji poudarek tudi na populaciji starostnikov.

LITERATURA

- Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. Vaccines for the elderly. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2012;18:100–8. Pridobljeno 13.4.2017 s spletne strani: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03944.x>
- United Nations - Department of Economic and Social Affairs. World Population Aging 2015 [Internet]. New York; 2015. Pridobljeno 13.4.2017 s spletne strani: http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf
- Kavaš D, Koman K, Kump N, Majcen B, Sambt J, Stropnik N. Aktivno in zdravo staranje za aktivno in zdravo starost: Analitsko poročilo DP3 projekta AHA.SI [Internet]. Ljubljana; 2016. Pridobljeno 13.4.2017 s spletne strani: http://www.staranja.si/sites/www.staranja.si/files/upload/images/aktivno_in_zdravo_staranja_za_aktivno_in_zdravo_starost-analiza-2.pdf
- Gruver A, Hudson L, Sempowski G. Immunosenescence of aging. *J Pathol* [Internet]. 2007;211(2):144–56. Pridobljeno 13.4.2017 s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1931833/pdf/nihms24659.pdf>
- Goronz JJ, Weyand CM. Understanding immune senescence to improve vaccine responses. *Nat Immunol* [Internet]. 2013;14(5):428–36. Pridobljeno 18.4.2017 s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4183346/>
- Johnstone J, Millar J, Lelic A, Verschoor CP, Walter SD, Devereaux PJ, et al. Immunosenescence in the nursing home elderly. *BMC Geriatr* [Internet]. 2014;14. Pridobljeno 13.4.2017 s spletne strani: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4013821&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Dorrington MG, Bowdish DME. Immunosenescence and novel vaccination strategies for the elderly. *Front Immunol* [Internet]. 2013;4. Pridobljeno 18.4.2017 s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3695377/>
- MacIntyre R. Elderly vaccination - the glass is half full. *Health (Irvine Calif)* [Internet]. 2013;5:80–5. Pridobljeno 18.4.2017 s spletne strani: https://www.ifa-fiv.org/wp-content/uploads/2016/07/Health_2013122515255121.pdf
- MacIntyre RC, Menzies R, Kpozehouen E, Chapman M, Travaglia J, Woodward M, et al. Equity in disease prevention: Vaccines for the older adults - a national workshop, Australia 2014. *Vaccine* [Internet]. 2016;34(46):5463–9. Pridobljeno 18.4.2017 s spletne strani: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.09.039>
- Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstein B. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008;46(7):1078–84. Pridobljeno 19.4.2017 s spletne strani: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/529197>
- Verschoor CP, Johnstone J, Millar J, Dorrington MG, Habibagahi M, Lelic A, et al. Blood CD33(+)HLA-DR(-) myeloid-derived suppressor cells are increased with age and a history of cancer. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2013;93(4):633–7. Pridobljeno 19.4.2017 s spletne strani: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3701116&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Kraigher A, Ihan A, Avčin T. Cepljenje in cepiva. Ljubljana: Sekcija za preventivno medicino SZD: Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD: Inštitut za varovanje zdravja; 2011.
- Renshaw M, Rockwell J, Engleman C, Gewirtz A, Katz J, Sambhara S. Cutting edge: impaired Toll-like receptor expression and function in aging. *J Immunol* [Internet]. 2002;169(9):4697–701. Pridobljeno 19.4.2017 s spletne strani: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12391175>
- Olivieri F, Rippon MR, Praticchizzo F, Babini L, Graciotti L, Recchioni R, et al. Toll like receptor signaling in "inflammaging": microRNA as new players. *Immun Ageing* [Internet]. *Immunity & Ageing*; 2013;10. Pridobljeno 19.4.2017 s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3618188/>
- Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G, Bologna G, Pedrazzoni M, Lavagetto G, et al. Shortage of circulating naive CD8+ T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood* [Internet]. 2000;95(9):2860–8. Pridobljeno 19.4.2017 s spletne strani: <http://www.bloodjournal.org/content/95/9/2860.long?sso-checked=true>
- Lazuardi L, Jenewein B, Wolf AM, Pfister G, Tzankov A, Grubeck-Loebenstein B. Age-related loss of naive T cells and dysregulation of T-cell/B-cell interactions in human lymph nodes. *Immunology* [Internet]. 2005;114(1):37–43. Pridobljeno 19.4.2017 s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1782064/pdf/imm0114-0037.pdf>
- Kang I, Hong MS, Nolasco H, Park SH, Dan JM, Choi J-Y, et al. Age-associated change in the frequency of memory CD4+ T cells impairs long term CD4+ T cell responses to influenza vaccine. *J Immunol* [Internet]. 2004;173(1):673–81. Pridobljeno 19.4.2017 s spletne strani: <http://www.jimmunol.org/content/jimmunol/173/1/673.full.pdf>

18. CDC. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Pridobljeno 19.4.2017 s spletne strani: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/index.html>
19. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2017 [Internet]. Ljubljana; 2017. Pridobljeno 19.4.2017 s spletne strani: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/navodila_za_izvajanje_ip_2017.pdf
20. NIJZ. Nacionalni inštitut za javno zdravje [Internet]. 2014. Pridobljeno 19.4.2017 s spletne strani: <http://www.nijz.si/sl/cepljenje-starejsih>
21. Unuk S, Kotnik Kevorkijan B, Kolar S, Simonovič Z. 10. Bedjaničev simpozij: Preprečevanje nalezljivih bolezni pri starostnikih s cepljenjem. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2015.
22. CDC. Centers for Disease Control and Prevention: What You Should Know and Do this Flu Season If You Are 65 Years and Older [Internet]. 2017. Pridobljeno 19.4.2017 s spletne strani: <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/65over.htm>
23. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* [Internet]. 2005;366(9492):1165–74. Pridobljeno 13.4.2017 s spletne strani: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)67339-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)67339-4/fulltext)
24. Manzoli L, Ioannidis JPA, Flacco ME, De Vito C, Villari P. Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: A critical review and re-analysis of 15 meta-analyses. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2012;8(7):851–62. Pridobljeno 13.4.2017 s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3495721/>
25. World Health Organization. Vaccines against influenza: WHO position paper, November 2012. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2012;87:461–76. Pridobljeno 16.5.2017 s spletne strani: <http://who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1>
26. Učakar V, Jeraj I, Grgič Vitek M, Kraigher A. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2015 [Internet]. Ljubljana; 2016. Pridobljeno 25.5.2017 s spletne strani: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/porocilo_cepljenje_2015.pdf
27. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in Europe: Overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for the 2013–14 and 2014–15 influenza seasons [Internet]. Stockholm; 2016. Pridobljeno 25.5.2017 s spletne strani: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Seasonal-influenza-vaccination-antiviral-use-europe.pdf>
28. World Health Organization. World Health statistics 2014 [Internet]. Geneva; 2014. Pridobljeno 19.5.2017 s spletne strani: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/
29. Namkoong H, Ishii M, Funatsu Y, Kimizuka Y, Yagi K, Asami T, et al. Theory and strategy for Pneumococcal vaccines in the elderly. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2016;12(2):336–43. Pridobljeno 19.5.2017 s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406267>
30. Moberley S, Holden J, Tatham D, Andrews R. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults: Review. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013; Pridobljeno 19.5.2017 s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440780>
31. NIJZ. Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2016 [Internet]. Ljubljana: NIJZ; 2016. Pridobljeno 19.5.2017 s spletne strani: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/navodila_za_izvajanje_ip_2016_za_objavo_z_dodatkom_zostavax.pdf
32. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Priporočila za cepljenje odraslih in otrok starih 5 let in več proti pnevmokoknim okužbam [Internet]. Ljubljana: NIJZ; 2016. Pridobljeno 19.5.2017 s spletne strani: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/cepljenje_pnevmo_za_odrasle_in_otroke_nad_5 LET_posodobljen_2016_v2.pdf
33. van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015;61(12):1835–8. Pridobljeno 23.5.2017 s spletne strani: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26265498>
34. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2014;63(37):812–5. Pridobljeno 23.5.2017 s spletne strani: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6337.pdf>
35. van Werkhoven CH, Bonten MJM. The Community-Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults (CAPITA): what is the future of pneumococcal conjugate vaccination in elderly? *Futur Microbiol* [Internet]. 2015;10(9):1405–13. Pridobljeno 23.5.2017 s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26347153>
36. Poland G, Ovsyannikova I, Kennedy R, Lambert N, Kirkland J. A systems biology approach to the effect of aging, immunosenescence and vaccine response. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2014;62–8. Pridobljeno 13.4.2017 s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4119552/>
37. Seidman JC, Richard SA, Viboud C, Miller MA. Quantitative review of antibody response to inactivated seasonal influenza vaccines. *Influenza Other Respi Viruses* [Internet]. 2012;6(1):52–62. Pridobljeno 13.4.2017 s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3175249/>
38. Shapiro E, Berg A, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 1991;325:1453–60. Pridobljeno 13.4.2017 s spletne strani: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199111213252101#t=article>
39. Moore MR, Link-gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Used in Children on Invasive Pneumococcal Disease in Children and Adults in the United States: Analysis of Multisite, Population-based Surveillance. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015;15(3):301–9. Pridobljeno 23.5.2017 s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4876855/>

40. Van Hoek AJ, Miller E. Cost-Effectiveness of Vaccinating Immunocompetent >65 Year Olds with the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in England. PLoS One [Internet]. 2016;11(2). Pridobljeno 23.5.2017 s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4767406/>
41. Kraigher A, Sočan M, Klavs I, Frelih T, Grilc E, Grgič Vitek M, et al. Epidemiološko spremljanje bolezni v Sloveniji v letu 2015 [Internet]. Ljubljana; 2016. Pridobljeno 23.5.2017 s spletne strani: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/datoteke/epidemiolosko_spremljanje_nb_v_letu_2015.pdf
42. Učakar V, Jeraj I, Grgič Vitek M, Kraigher A. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2014 [Internet]. Ljubljana; 2016. Pridobljeno 25.5.2017 s spletne strani: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/porocilo_cepljenje_2014.pdf
43. Učakar V, Jeraj I, Grgič Vitek M, Kraigher A. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2013 [Internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2015. Pridobljeno 25.5.2017 s spletne strani: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/porocilo_cepljenje_2013.pdf
44. Učakar V, Jeraj I, Grgič Vitek M, Javornik S, Kraigher A. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2012 [Internet]. Ljubljana; 2014. Pridobljeno 25.5.2017 s spletne strani: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/analiza_izvajanja_imunizacijskega_programa_2012.pdf
45. Drolet M, Oxman MN, Levin MJ, Schmader KE, Johnson RW, Patrick D, et al. Vaccination against herpes zoster in developed countries: State of the evidence. Hum Vaccines Immunother [Internet]. 2013;9(5):1177–84. Pridobljeno 23.5.2017 s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3899157/pdf/hvi-9-1177.pdf>
46. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. N Engl J Med [Internet]. 2005;352(22):2271–84. Pridobljeno 31.7.2017 s spletne strani: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa051016>
47. Gagliardi A, Andrioli B, Torloni M, Soares B. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;(3). Pridobljeno 23.5.2017 s spletne strani: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008858.pub3/full>
48. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Nacionalni inštitut za javno zdravje: Pasavec ali herpes zoster [Internet]. 2014. Pridobljeno 19.4.2017 s spletne strani: <http://www.nijz.si/si/pasavec-ali-herpes-zoster>
49. Williams WW, Lu P-J, O'Halloran A, Kim DK, Grohskopf LA, Pilishvili T, et al. Surveillance of Vaccination Coverage Among Adult Populations – United States, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2017;66(11). Pridobljeno 25.5.2017 s spletne strani: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/ss/pdfs/ss6611.pdf>
50. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014: Vaccine preventable diseases [Internet]. Stockholm: ECDC; 2014. Pridobljeno 25.5.2017 s spletne strani: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/AER-2014-VPD-FINAL.pdf>
51. Vidovič Š, Simonovič Z, Učakar V, Vuzem S, Turk K. Epidemiologija tetanusa v Sloveniji v obdobju od 1996 do 2015. eNBOZ [Internet]. 2016;(9). Pridobljeno 1.12.2016 s spletne strani: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/enboz_oktober_2016.pdf
52. Zakon o nalezljivih boleznih [Internet]. Uradni list RS, št. 33/2006; 2006. Pridobljeno 19.4.2017 s spletne strani: [http://www.uradni-list.si/1/content?id=72546#!Zakon-o-nalezljivih-boleznih-ZNB-\(uradno-precisceno-besedilo\)-\(ZNB-UPB1\)](http://www.uradni-list.si/1/content?id=72546#!Zakon-o-nalezljivih-boleznih-ZNB-(uradno-precisceno-besedilo)-(ZNB-UPB1))
53. Stiasny K, Aberle JH, Keller M, Grubeck-Loebenstien B, Heinz FX. Age affects quantity but not quality of antibody responses after vaccination with an inactivated flavivirus vaccine against tick-borne encephalitis. PLoS One [Internet]. 2012;7(3). Pridobljeno 24.5.2017 s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312914/pdf/pone.0034145.pdf>
54. Hainz U, Jenewein B, Asch E, Pfeiffer K, Berger P, Grubeck-Loebenstien B. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. Vaccine [Internet]. 2005;23(25):3232–5. Pridobljeno 31.7.2017 s spletne strani: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X05001246?via%3Dihub>
55. Jelenik Z, Keller M, Briggs B, Günther G, Haglund M. Tick-borne encephalitis and golden agers: position paper of the International Scientific Working Group on Tick-borne encephalitis (ISW-TBE). Wien Med Wochenschr [Internet]. 2010;160(9–10):247–51. Pridobljeno 31.7.2017 s spletne strani: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10354-010-0758-5.pdf>
56. Heinz FX, Holzmann H, Essl A, Kundi M. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. Vaccine [Internet]. 2007;25(43):7559–67. Pridobljeno 31.7.2017 s spletne strani: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X07009474>