

**2005 AASTA RIIKLIKU IMMUNISEERIMISKAVA ALUSDOKUMENDI
LISA**

**Koostajad: Irja Lutsar; Tartu Ülikooli Arstiteaduskond, Mikrobioloogia Instituut
Marje Oona; Tartu Ülikooli Arstiteaduskond, Perearsti õppetool
Eda Tamm; Tartu Ülikooli Arstiteaduskond, Lastehaiguste õppetool**

Tartu, 2010

SISSEJUHATUS

Käesolev dokument on täienduseks 2006. aastal ilmunud riikliku vaktsinatsioonikava alusdokumendile

(http://www.sm.ee/fileadmin/meedia/Dokumendid/Tervisevaldkond/Rahvatervis/Riikliku_immunoprofüelaktika_kava_alusdokument.pdf). Selle koostamise eesmärgiks oli esiteks hinnata vaktsiinvälditavate haiguste epidemioloogilist olukorda Eestis, teiseks analüüsida viimase viie aasta jooksul ilmunud andmeid uutest vaktsiinidest ning nendega läbi viidud uuringutest ning kolmandaks teha sellest lähtuvalt soovitusi vaktsineerimiskava muutmise osas.

Käesolev dokument ei kajasta haigusi, mille epidemioloogiline olukord, immuniseerimise strateegiad ega ka profülaktikaks kasutatavad vaktsiinid pole viimase 5 aasta jooksul muutunud. Nende haiguste korral kehtivad vaktsinatsioonikava alusdokumendis kehtestatud seisukohad.

Dokumendis ei sisaldu ka ettepanekuid immuniseerimise ajakava muutmiseks. Juhul kui otsustatakse immuniseerimiskalendrisse juurde lisada mõni uus vaktsiin, vajaks esimese eluaasta ajakava kindlasti kaasajastamist.

Dokumendis ei sisaldu soovitusi riskigruppide vaktsineerimiseks, kuna vastavad soovitused on immuniseerimiskomisjoni poolt üle vaadatud vähem kui aasta tagasi. Küll aga vajaksid otsustamist riskigrupi kuuluvate isikute vaktsineerimiste rahastamine. Vastavad ettepanekud on tehtud immuniseerimiskava alusdokumendis.

GRIPP

Haiguse olemus: Gripp, mille tekitajateks on A, B ja C gripiviirused, on ülemiste hingamisteede infektsiooni põhjustav viirushaigus, mida põevad nii lapsed kui täiskasvanud. A - gripiviirus jaotatakse alatüüpideks sõltuvalt viiruse pinnavalkude –hemaglutiniini ja neuraminidaasi omadustest. Kokku eristatakse 16 erinevat hemaglutiniini ja 9 neuraminidaasi. A-gripi viirused on väga muutlikud, mistõttu iga hooaeg tsirkuleerib keskkonnas eelmisest hooajast mõnevõrra erinev viiruse tüvi. See tingib ka igal hooajal uue vaktsiini vajaduse. Gripile on iseloomulikud iga-aastased väiksema või suurema ulatusega puhangud, mille käigus haigestub 10-15% elanikkonnast (nendest lapsed 20-35%) ja hospitaliseerimist vajab umbes 1% haigestunutest. Haiguse tüsistusteks on keskkõrvapõletik, krupp, bronhioliit ja kopsupõletik, mis võivad lastel olla eriti raske kuluga. Kesknärvisüsteemi tüsistused on harvad. Grippi haigestumuse ja suremuse määra on aga raske hinnata, kuna mitmed erinevad viirused nagu näiteks RS-viirus, paragripi viirus, adenoviirus ning ka mõningad mikroobid võivad põhjustada sarnase kliinilise pildiga respiratoorset haigestumist. Ajalooliselt on kogu maailmas esinenud mitmeid gripipandeemiaid, milledest ulatuslikum oli kahtlemata 20. sajandi alul maailma vallutanud Hispaania gripp, mille käigus erinevatel andmetel suri 40 kuni 60 miljonit inimest.

Epidemioloogiline olukord Euroopa riikides: Euroopas on gripi seire põhimõtted kehtestanud Euroopa Komisjon ja Euroopa Haiguste Ennetamise ja Tõrje Keskus (ECDC). Prospektiivseid uurimusi gripi haiguskoormuse kohta lastel on Euroopas läbi viidud küllaltki vähe. Toetudes Inglismaa ja Wales seire-uuringu andmetele, diagnoositi tüüpilise talvise gripiepideemia ajal aastatel 1987/1988 ja 1996/1997 1,2%-l 0-4 aasta vanustest lastest ja 1,1%-l 5-14 aasta vanustest lastest gripitaoline haigestumine (ILD); lisaks diagnoositi lastel palju teisi respiratoorseid haigestumisi. Hollandis olid samad näitajad vastavalt 3% ja 1,9% (Fleming 2000). Nelja Euroopa riiki (Inglismaa, Itaalia, Holland ja Hispaania) haarav projekt (EPIA) kogus andmeid gripitaolise haigestumise kohta ning töötas välja mudeli, mille põhjal leiti, et gripitaolise haigestumise tõttu pöördus arsti poole hooaegadel 2002/2003-2008 keskmiselt 0,3-9,8% alla 14 aasta vanustest lastest. Kõikides riikides v.a. Hispaania oli haigestumus kõrgeim 0-4 aastaste seas. Kuue gripihooaja kokkuvõttes moodustas gripp 47-83% kõigist gripitaolistest haigestumistest. Domineeris A(H3N2) gripp, millele järgnes B ja A(H1N1) gripp (Paget, Balderston et al. 2010). Soomes läbi viidud prospektiivses kohort-uuringus hooajal 2000/2001 moodustas gripiviirus 5% kõigist respiratoorsetest haigestumistest lastel, ulatudes 20%-ni gripiepideemia kõrgperioodil (Heikkinen, Ziegler et al. 2003). Keskmise iga-aastane haigestumus oli kõrgeim < 3 aastaste laste seas (179 juhtu/1000 lapse kohta), otiiti diagnoositi gripi komplikatsioonina 40% < 3 aastastest lastest. 100 < 3 aastase lapse kohta arvestati lapsevanematele 195 kaotatud tööpäeva (keskmiselt 3,2 päeva) (Heikkinen, Silvennoinen et al. 2004).

Epidemioloogiline olukord Eestis: Eestis toimub nii kogu riiki hõlmav rutiinne seire, sentinel-seire ja virooloogiline seire. Kahjuks pole Eestis läbi viidud ühtegi prospektiivset uuringut, et hinnata gripi poolt põhjustatud haiguskoormust lapseas. 2007/2008 hooajal registreeriti ametlikult Eestis 216 404 ülemiste hingamisteedeagedate respiratoorsete viirusnakkuste haigusjuhtu ning 1127 gripi haigusjuhtu. Täiendavalt käivitas Tervisekaitseinspeksioon gripi sentinel- seire süsteemi, mis on gripi ja gripilaadsete nakkuste sihipärane valikuline uuring, mis põhineb üheaegselt virooloogiliste ja kliiniliste andmete kogumisele teatud skeemi järgi. Sentinel-seire põhjal saadud andmed võib ekstrapoleerida kogu elanikkonnale, kui seirega kaetud elanikkonna protsent on suurem kui 2,5%. Elanikkonna hõlmatus Eestis on 10,2%. Kasutades kogu elanikkonnale laiendatud mudelit võib öelda, et gripitaoliste haigestumiste arv oli 30 000, mis moodustab 14%

registreeritud ägedatest respiratoorsetest haigustest. Vanusrühmade järgi haigestusid enam lapsed vanuses 0-14, kuid haigestumus vanusrühmas 0-4 aastat oli samuti suhteliselt kõrge. Viimase 10 aasta jooksul on iga aastaselt gripi vastu vaktsineeritud kuni 2% elanikkonnast (www.terviseamet.ee).

Immuniseerimine: Vaktsineerimissoovitused riskigruppidele ja > 65-aastastele kehtivad Euroopas juba 1980/1990ndatest aastatest (1999/2000 hooajast alates Inglismaal). Kui väikesed erinevused välja arvata, on need soovitused sarnased terves Euroopas. Ungaris, Saksamaal ja Hollandis on vanusepiiriks 60 aastat, alates 2007.a. soovitatakse Soomes vaktsineerida 6-35 kuu vanuseid lapsi, Austrias soovitatakse vaktsineerida kõiki isikuid (Mereckiene, Cotter et al. 2008).

Paljud riigid nagu Argentiina, Kanada, Soome, Mehhiko, Singapur ja USA on hiljuti laiendanud vaktsineerimissoovitusi just lastele

(http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_IVB_2009_eng_Part2.pdf)

Need otsused põhinevad tõenditel, mis näitavad, et laste osakaal grippi haigetunute seas on suur, millega kaasnevad puudumised koolist, koormatud meditsiinisüsteem, vanemate haiguslehed jne. (Cohen and Nettleman 2000; Hurwitz, Haber et al. 2000; Heikkinen, Silvennoinen et al. 2004; Glezen 2009).

Lisaks on uuringud näidanud, et laste vaktsineerimine vähendab haigestumist ka mittevaktsineeritud kontaktsetel vähendades seeläbi ka riskigruppide haigestumist (*herd immunity*) (Hurwitz, Haber et al. 2000; Reichert, Sugaya et al. 2001; Weycker, Edelsberg et al. 2005). Kui aastal 2004 soovitati USA-s vaktsineerida 6k-23 kuu vanuseid lapsi, siis alates 2006.a. soovitatakse vaktsineerida kõiki lapsi alates 6 kuu vanusest. Selle põhjuseks on eelkõige gripi hooaeg 2003-2004, mil grippi suri 153 last, kellest 63% olid alla 5 aasta vanused (Bhat, Wright et al. 2005).

Samas avaldas ECDC vaktsiinide ja immuniseerimise teaduslik paneel 2007.a. raporti, kus soovitati enne rutiinsele gripivastasele vaktsineerimisele üleminekut hinnata riigiti gripi haiguskoormust, kuna terves Euroopas on vähe andmeid grippi haigestumuse kohta lastel. Samuti viidati vaktsiini madalale efektiivsusele eriti alla 2-aastastel lastel (*The Scientific Panel on Vaccines and Immunisation (2007) Infant and children seasonal immunisation against influenza on a routine basis during inter-pandemic period. The Scientific Panel on Vaccines and Immunisation, Stockholm*).

Gripivastaseks immuniseerimiseks on kasutusel 2 tüüpi vaktsiine - trivalentne inaktiveeritud viirust sisaldav vaktsiin (TIV), mida manustatakse intramuskulaarse süstena ja trivalentne külm-adapteeritud nõrgestatud viiruseid sisaldav vaktsiin (T-CAIV), mida manustatakse intranasaalselt, kuid mis ei ole Euroopas registreeritud. Euroopas kasutusel inaktiveeritud vaktsiinid, mille antigeense koostise kohta annab igal aastal soovitused Maailma Terviseorganisatsioon vastavalt tsirkuleerivate viirustüvede seire tulemustele. Vaktsiine on lubatud kasutada lastel alates 6 kuu vanusest. Uuringud on näidanud, et gripivaktsiinid on ohutud ja lastele hästi talutavad (Neuzil, Dupont et al. 2001; France, Glanz et al. 2004). Väga harva võivad tekkida allergilised reaktsioonid, samas on näidatud, et vaktsiin ei suurenda astma ägenemise riski. Risk Guillain-Barre sündroomi tekkeks on 1/1 000 000 vaktsineeritu kohta (Fiore, Shay et al. 2009). Euroopas soovitatakse 6 kuu kuni 9 aasta vanuseid lapsi esmasel vaktsineerimisel vaktsineerida 2 doosiga (2 doosi intervall vähemalt 1 kuu).

TIV efektiivsuse hindamiseks lastel on läbi viidud mitmeid uuringuid. Nende uuringute metaanalüüsis hinnatud vaktsiini efektiivsuseks laboratoorselt kinnitunud gripi korral oli 59-63% ja kliiniliselt diagnoositud gripi korral 36-45% (Negri, Colombo et al. 2005; Manzoli, Schioppa et al. 2007; Jefferson, Rivetti et al. 2008). Alla 5aastastel lastel on vaktsiini

efektiivsuse andmed väga heterogeensed, ulatudes 12%-83% -ni (Zangwill and Belshe 2004). Suhteliselt vähe on uuritud gripivaktsiini efektiivsust 6 -23 kuu vanustel lastel. Nende uuringute andmed inaktiveeritud gripivaktsiini efektiivsuse kohta on samuti väga erinevad, sõltudes suuresti sellest, kas grippi haigestumist diagnoositi ainult kliiniliselt või kinnitati diagnoos virooloogiliselt (Hoberman, Greenberg et al. 2003; Ritzwoller, Bridges et al. 2005; Allison, Daley et al. 2006).

Gripihooaeg 2009/2010 näitas, kui kiiresti võib uus viirusetüvi levida kogu maailmas ja andis tõuke uute parema efektiivsusega vaktsiinide loomiseks. Nagu näitasid uuringud pandeemilise gripi vaktsiinidega, indutseeris adjuvandi AS03 lisamine inaktiveeritud vaktsiinile immuunvastust ning adjuvandiga vaktsiinid olid hästi talutavad ka 6-35 kuu vanustel lastel (GlaxoSmithKline 2009).

Uuringud LAIV-ga on näidanud, et see vaktsiin annab 6 kuu-18 aastastaste vanusegrupis pikaajalisema kaitse gripi vastu ning puudub vajadus revaktsineerimiseks juhul, kui tsirkuleeriv tüvi ja vaktsiinis sisalduv viiruse tüvi on sarnased (Ambrose, Yi et al. 2008; Belshe, Ambrose et al. 2008). Ka on vaktsiini intranasaalne manustamine paremini aktsepteeritav laste poolt võrreldes intramuskulaarsega.

Uute gripivaktsiinide arendamisel kasutatakse uusi rakukultuure ja täiendatakse adjuvantide süsteemi, rakendatakse pöördgeneetikat. Katsetuste järgus on ka intradermaalsed vaktsiinid.

Kokkuvõtteks: Gripiviirus on unikaalne oma sagedase muutlikkuse tõttu, mis tingib iga-aastase vaktsineerimise vajaduse haiguse profülaktikaks. Lastel on oluline roll gripi levikul keskkonnas. Krooniliste haigustega ning alla 2 aastastel lastel võib gripi kulgeda tüsistustega. Nagu näitas 2009/2010 hooaeg, võib gripp ka mitte riskigruppi kuuluvatel lastel kulgeda üliraskelt, mille tõestuseks on 3 lapse surmaga lõppenud haigusjuhud Eestis.

Olemasolevad vaktsiinid on ohutud, kuid nende efektiivsus lastel on heterogeenne ning mõjutatud paljude tegurite poolt.

Sellest lähtuvalt tuleks

1. Esmaselt tagada kõigi riskigruppide parem hõlmatus gripivaktsiiniga
2. Gripivaktsiini immuniseerimiskalendrisse lülitamine ei ole antud ajahetkel otstarbekas, küll aga oleks vaja parandada nii elanikkonna, eelkõige aga meedikute, teadlikkust gripivastase vaktsineerimise vajalikkusest

Lisa – Riskirühmad, keda tuleks vaktsineerida (www.terviseamet.ee)

Vaata samuti:

www.terviseamet.ee/et/nakkushaigused/vaktsineerimine/immuniseerimiskava-valised-vaktsiinid.html

- 65 aastased ja vanemad;
- isikud, kes põevad aneemiat, kroonilist kopsu-, südame-, neerude või ainevahetuse süsteemi haigust (eeskätt diabeeti);
- 6 kuu kuni 17 aasta vanused lapsed ja noorukid, kes saavad pikaajalist aspiriini ravi;
- immuunpuudulikkusega inimesed, sealhulgas immuunsüsteemi talitlust pärssivat ravi saavad ja HIV-positiivsed isikud;
- rasedad naised, kelle raseduse 2 või 3 trimester langeb gripahaigestumise sagenemise või epideemia perioodi;
- hooldeasutuste ja pikaajaliste kroonilisi haigusi põdevad patsiendid;

- tööalaselt ohustatud isikud (tervishoiutöötajad, hooldeasutuste töötajad, linnufarmide töötajad jt);
- isikud, kes võivad levitada grippi riskirühmale.

INIMESE PAPILLOOMIVIIRUS (HPV)

Haiguse olemus: Enam kui 99% kõigist emakakaelavähkidest on põhjustanud inimese papilloomiviirused (ingl. k. *human papilloma virus* ehk HPV). Kirjeldatud on üle 100 HPV genotüüpi, milledest umbes 40 võimelised kahjustama limaskesti, jagunedes omakorda kõrge (kokku 18 genotüüpi) ja madala onkogeense riskiga (kokku 12 genotüüpi) viirusteks. Emakakaelavähki põhjustavatest genotüüpidest on sagedasim HPV-16 (põhjustab 50–60% vähijuhtudest), millele järgneb HPV-18 (10–12%), HPV-31 ja HPV-45 (kumbki 4–5%). Seega on umbes 70% emakakaelavähkidest ning kõrge astme lamerakulistest intraepiteliaalsetest vähieelsetest seisunditest (CIN 2 ja 3) seotud HPV tüüpidega 16 ja 18 (Wang, Mast et al. 2010). Enam kui 90% anogenitaalse piirkonna tüügastest ning respiratoorse trakti papilloomidest on põhjustanud HPV-6 ja HPV-11 genotüüp.

HPV levib peamiselt sugulisel teel, ent tõenäoliselt on ka teisi nakatumise teid. Mitmed uuringud on näidanud, et onkogeense HPV infektsioon sagedus enne suguelu algust on 5-10% ning seksuaalselt aktiivsetel naistel tõuseb see 30%-ni (Harper 2009). Eestis läbiviidud uuringutes leidsid Uusküla *et al.* HPV DNA-d vaginaalses sekreedis 6,3% naistest, kes polnud kunagi seksuaalvahekorras olnud (Uusküla, Kals et al. 2010). Viiruse kandlus kaob tavaliselt 1–2 aasta jooksul. Antikehade osa viirusest vabanemisel on siiani ebaselge; uuringud on näidanud, et ainult 40%-l HPV-16 nakatunutest on leitud HPV-16 vastaseid antikehi (Carter, Koutsky et al. 2000). Samuti pole praeguseks ükski antikehade määramise test kliinilises praktikas kasutamiseks valideeritud, seega ei saa erinevate testide väärtusi ka omavahel võrrelda.

Epidemioloogiline olukord Euroopa riikides: Naiste pahaloomulistest kasvajatest on esinemissageduselt emakakaelavähk teisel kohal; aastal 2004 registreeriti EU riikides umbes 34 300 juhtu, suri 16 300 (Arbyn, Autier et al. 2007). Haigestumuse näitajad kõiguvad Euroopa riikides suurtes piirides ulatudes veidi üle 4/100 000 naise kohta aastas Soomes ja Maltal kuni 17-18/100 000 kohta Leedus, Slovakkias, Tšehhis ja Sloveenias. Sama kehtib ka suremuse kohta, mis madalaima suremusega maades nagu Soome on 8-10 korda madalam kui kõrge suremusega maades nagu Leedu ja Läti. On üldine trend, et nii haigestumus kui ka suremus on madalamad Lääne Euroopa riikides ja kõrgeimad endises Ida-blokis. Lisaks sellele on Ida Euroopale iseloomulik haigestumuse jätkuv tõus, kusjuures Lääne Euroopas on see viimase 25 aasta jooksul langenud (Arbyn, Autier et al. 2007).

Epidemioloogiline olukord Eestis: Emakakaelavähi esinemissagedus Eestis (16/100 000 naise kohta aastas) on üks Euroopa suuremaid ületades EU madalaima haigestumisega maade näitajaid kuni neli korda (Arbyn, Autier et al. 2007; Arbyn, Raifu et al. 2009). Sama kehtib ka suremuse kohta, mis on viis korda suurem kui ülalviidatud riikides Soome, Malta, Kreeka, Holland – 6,0 vs 1,1-1,7/100 000 naise kohta aastas (Arbyn, Raifu et al. 2009). Ka on Eestis Lääne Euroopa riikidega võrreldes suhteliselt kõrge onkogeensete HPV viiruste DNA kandlus – 21% (Uusküla, Kals et al. 2010). Vastupidi arenenud riikidele, kus tänu laiaulatuslike sõeluuringuprogrammide rakendamisele ja ravimeetmete paranemisele on täheldatud haiguse ja suremuse tunduvalt vähenemist (Arbyn, Autier et al. 2007; van der Aa, Pukkala et al. 2008; Arbyn, Raifu et al. 2009), on Eestis viimase 25 aasta jooksul vastavad näitajad püsivad muutumatuna. Eesti Vähiregistri andmeil diagnoositi 2005. aastal 155 haigusjuhtu, mis

moodustas 5% kõigist naiste pahaloomulistest kasvajatest. Haigestumise haripunkt on 45–55 eluaasta vahel (dr. Margit Mägi ettekanne 2008, Tallinnas; www.meetinbaltics.com). Emakakaelavähiga haigete 5 aasta elulemus Eestis on 60%, mis on Põhjamaadega võrreldes väga väike.

Immuniseerimine: Praeguseks on Euroopa Liidus registreeritud ja turule jõudnud kaks HPV-infektsiooni ja ka emakakaela vähi profülaktikaks mõeldud vaktsiini, mõlemad neist koosnevad HPV genotüübispetiifilistest L1 proteiinidest moodustunud mitteinfektsioosetest, rekombinantsetest viiruseetaolistest osakestest (ingl *virus like particle* ehk VLP). HPV profülaktilised vaktsiinid on kahevalentne HPV-16/18 genotüüpide L1 VLP-dest koosnev vaktsiin *Cervarix* (GlaxoSmithKline Biologicals) ja neljavalentne HPV-6/11/16/18 genotüüpide L1 VLP-d sisaldav vaktsiin *Gardasil* või *Silgard* (Merck and Co. Inc.). Vaktsiinid erinevad teineteisest nii antigeense koostise, adjuvandi kui ka manustamisskeemi poolest (Lutsar, Anca et al. 2009). Kliinilistes uuringutes oli mõlema vaktsiini efektiivsus vältimaks homologsete genotüüpide poolt põhjustatud prekantseroosseid seisundeid (CIN2+) protokollijärgses populatsioonis (vahetult enne esimest vaktsiinidoosi oli negatiivne nii HPV DNA kui ka antikehad) üle 95%. Samas aga oli nende vaktsiinide efektiivsus erinev kõiki uuritavaid hõlmavas populatsioonis (sisaldab nii eelnevalt HPV 16/18 positiivseid kui ka vähem kui 3 vaktsiinidoosi saanud isikuid) – *Cervarixi* puhul 30% ja *Gardasili* puhul 18% (Harper 2009). Siiani läbiviidud uuringud on näidanud, et esialgselt saavutatud kestab vähemalt 6,4 aastat *Cervarixi* ja 5 aastat *Gardasili* järgselt. Kulu-tõhususe uuringud on väitnud, et vaksineerimine on tõhus kui kaitse kestab vähemalt 15 aastat. Praegu käimasolevad uuringud on planeeritud hindama vaktsiinide efektiivsust 10 aasta jooksul. Efekti populatsiooni tasemel saab hinnata alles 15-20 aasta pärast.

Nagu juba eelpoolöeldud, ei ole antikehade osa haigestumise vältimisel veel päris selge. Siiski on mõlemad vaktsiinid demonstreerinud väga head immunogeensust, mis *Cervarixi* korral ületab loodusliku fooni HPV 16/18 suhtes 12-13 korda ning ka 6,4 aasta peale esimest doosi püsib 98% vaksineeritute antikehade tiiter esialgsel tasemel. Ka *Gardasiliga* immuniseerimisel saavutas 99% naistest pärast kolme doosi kõrge antikehade tiitri. Siiski peab mainima, et HPV 18 vastu oli 3 aasta pärast 35% naistest antikehade tiiter kadunud (Harper 2009). Kahe vaktsiini omavahelise võrdluse uuring demonstreeris ka vaktsiinide erinevat immunogeensust -7 kuud pärast esimest vaktsiinidoosi oli *Cervarixi* saanud naistel HPV 16 vastaste antikehade tiiter 3,7 ja HPV 18 tiiter 7,3 korda kõrgem kui *Gardasili* saanud naistel. Samuti täheldati *Gardasiliga* madalamat vastust mälorakkude poolt HPV 18, kuid mitte HPV 16 vastu (Einstein, Baron et al. 2009). Uuringus ei võrreldud vaktsiinide omavahelist efektiivsust, kuid tulemused lubavad oletada, et *Gardasiliga* võib HPV 18 vastane efektiivsus olla lühiajalisem ning võimalik, et vajalikud on tõhususdoosid.

Gardasili uuringud on ka näidanud, et vaktsiini **immunogeensus** sõltub vanusest ja HPV serostaatusest. HPV 6, 11, 18 kuid mitte HPV 16 vastaste antikehade tiiter 16-26 aastastel seropositiivsetel ja PCR negatiivsetel naistel oli kaks korda kõrgem kui 9-12 aastastel ja mõlema parameetri suhtes negatiivsetel isikutel (Harper 2009). See viitab asjaolule, et *Gardasil* on võrdselt efektiivne mõlemas vanusegrupis. Veelgi enam, Costa Ricas läbi viidud uuring näitas, et HPV 16/18 poolt põhjustatud persisteeruva infektsiooni ja/või CIN 2+ vältimise efektiivsus oli 57/1000 naise kohta juhul, kui immuniseeriti seksuaalse aktiivsuse esimesel aastal võrreldes 17/1000 naise kohta, kui immuniseeriti enne suguelu algust. Kõik see viitab asjaolule, et HPV vastast immuniseerimist ei peaks teostama 12-13 aastastel, mis teadmised suguelust on veel üsna pinnapealsed, vaid seda võiks teha kas vahetult enne suguelu algust või siis esimese suguelu aasta jooksul. Lisaks eelpooltoodule on tõenäoline, et kui vaksineerimine toimub hilisemas vanuses, siis kestab immuunsus ka ajal, mil risk nakatumiseks HPV-ga on suurim (21- 25+ aastastel), seda muidugi eeldusel, et kaitsev efekt

kestab vähemalt 10 aastat. Siiski on praegusel ajal veel liiga vähe andmeid erinevate vaktsinatsiooni-programmide tegelikust efektiivsusest.

Mõlema vaktsiini **taluvus** kliinilistes uuringutes oli hea. Lokaalseid kõrvalnähte, nagu süstekoha valulikkus, punetus või turse, esines vaktsineeritutel platseeborühmaga võrreldes sagedamini (vastavalt 86% ja 77% *Gardasil*’i ning 94% ja 88% *Cervarix*’i korral), kuid süsteemseid nähte (peamiselt peavalu, väsimust ja seedetrakti sümptomeid) oli võrdselt. Enamik kõrvalnähtudest olid kas kerged või keskmise tugevusega ning möödusid ravita (Koutsky and Harper 2006). Praeguseks ei ole küllaldaselt andmeid HPV-vaktsiinide mõju kohta rasedatele, kuid need uuringud käivad. Küll on aga näidatud, et vaktsiini võib ohutult kasutada rinnapiimaga toitmise ajal.

Gardasili kasutamise järgselt on kirjeldatud mõningaid raskeid kõrvalnähte - Guillaini-Barré sündroom, tromboemboolsed tüsistused ja üliharva motoneuroni kahjustused nagu juveniilne amüotroofiline lateraalne skleroos. Neid juhte täpsemalt analüüsides on nii Ameerika Toidu- ja Ravimiamet (FDA) kui ka Haiguste Kontrolli Keskus (CDC) jõudnud järeldustele, et praegu põhjuslik seos *Gardasil*’i manustamise ja nimetatud nähtude tekke vahel puudub (<http://www.fda.gov/cber/safety/gardasil071408.htm>). Siiski soovivad eksperdid isikutel, kellel on ülalootletud tüsistuste tekke oht, otsustada individuaalselt HPV-vaktsiini manustamise vajaduse üle.

Kokkuvõtteks: HPV vaktsiinid on efektiivsed ja hästi talutavad, kuid uuringud lubavad oletada, et emakakaela vähi vältimisel ei ole nad efektiivsemad kui hästi läbi viidud skriiningprogrammid koos PAP testiga (Harper 2009). Siiski peaksid hästi funktsioneerivad vaktsinatsiooniprogrammid tulevikus võimaldama optimeerida skriiningprogramme, vähendama vajalike visiitide ja PAP testide ning konisatsioonide hulka. HPV vaktsiinide kulutõhususs sõltub nii Eesti riigi arengust kui ka vaktsiini hinnast. 2004. aasta rahvastiku koguprodukti andmetele alusel tehtud analüüsi põhjal on HPV vaktsiin kulutõhus 46 riigis 184st. Selles nimekirjas on Eesti esimene riik, kes jääb allapoole kulutõhususe piiri (Techakehakij and Feldman 2008). Võimalik on, et olukord on praeguseks muutunud.

Soovituste tegemisel on arvesse võetud järgmisi momente – tegemist on raske ja surmaga lõppeva haigusega. Samas aga ei ole emakakela vähk klassikaline nakkushaigus, kus enamus nakatunutest haigestub ning haige inimese on epidemioloogiliselt ohtlik teistele ühiskonna liikmetele. Lisaks sellele on emakakaela vähi vältimisel väga efektiivseks osutunud skriiningprogrammid, mis haigestumise näitajatest lähtudes Eestis hästi ei funktsioneerid. Praeguste seisukohtade kohaselt ei asenda vaktsineerimine skriiningprogrammi, vaid võib anda vaid lisaefekti. Seetõttu soovitame komplekset lähenemist probleemile ja teeme järgmised soovitused:

1. Enne HPV vaktsiini kalendrisse lülitamist viia läbi eesti omapära arvestav kulutõhususe analüüs
2. Lülitada HPV vaktsiin (võimalusel Cervarix) riiklikult finantseeritavate vaktsiinide hulka ja soovitada vaktsineerimist kas vahetult enne suguelu algust või esimese aasta jooksul suguelu algusest, kuid mitte hiljem kui 26 aastast.
3. Paralleelselt vaktsineerimisega tõhustada ja parandada veelgi emakakaelavähi skriiningprogrammide läbiviimist ja toimimist
4. Vaktsineerimist koos nõustamisega võiksid läbi viia perearstid või günekoloogid, kuigi selle meetodikaga on oht, et hõlmatus jääb madalamaks kui koolis läbiviidavates programmides.

LÄKAKÖHA

Haiguse olemus: Läkaköha ehk pertussis on *Bordetella pertussise* poolt põhjustatud piisknakkushaigus, mis väljendub kestvates paroksüsmaalsetes kõhahoogudes ja hoojärgses oksendamises. Haigus võib tüsistuda ägeda hingamispuudulikkuse, kopsupõletiku või harvem entsefalopaatiaga.

Läkaköha levib kõige tõenäolisemalt inimeselt inimesele. Haige on nakkusohtlik alates peiteperioodi (5-21 päeva) viimastest päevadest kuni 4-5 nädalani haiguse algusest (Guiso 2009). Eriti raske on läkaköha kulg esimesel eluaastal, mil ka tänapäeval (sh. ka Eestis) on esinenud surmajuhte (www.tervishoiuamet.ee).

Epidemioloogiline olukord Euroopa riikides: Läkaköha on registreerimisele kuuluv nakkushaigus kõigis Euroopa riikides, välja arvatud Saksamaa ja Prantsusmaa. Registreerimise kord on aga riigiti erinev – mõnedes riikides (Soome, Taani, Austria ja Inglismaa) registreeritakse vaid laboratoorselt kinnitunud juhud, teistes aga ka kliiniliselt tüüpilised ja epidemioloogiliselt seotud haigusjuhud. See on tõenäoliselt põhjuseks, miks haigestumise näitajad riigiti erinevad ning seetõttu ei ole ka riikidevaheline võrdlus võimalik (Celentano, Massari et al. 2005; Tozzi, Pandolfi et al. 2007). Ühtset süsteemi pole ka täiskasvanute läkaköha seirel ega registreerimisel.

Enne massiliste immuniseerimiste alustamist esinesid läkaköha epideemiad iga 2 kuni 5 aasta järel. Ka praegu, kui on möödunud enam kui pool sajandit immuniseerimise algusest, esineb haigestumuse tsüklilisus, kuid haigusjuhtude arv on tunduvalt madalam ning nad kulgevad kergemalt (Offit, Quarles et al. 2002; Lutsar, Anca et al. 2009) (joonis 1). Euvac.net andmebaasile toetudes oli 2003-2007 aastal läkaköha levimus osalevates Euroopa riikides 4,1/100 000 elaniku kohta, mis on oluliselt väiksem kui vaktsinatsioonieelsel ajal (www.euvac.net). Vaatamata haigusjuhtude arvu olulisele vähenemisele on läkaköha endiselt vaktsineerimistega kõige halvemini kontrollitav haigus. Veelgi enam, viimase 20 aasta jooksul omab läkaköha juhtude arv kogu maailmas tõusutendentsi.

Vaatamata kõrgele immuniseerimisega hõlmatusle (> 95%) on läkaköha Euroopas endiselt endeemiline Soomes (levimus 20-30 juhtu 100 000 elaniku kohta) ja Hollandis (Elomaa, He et al. 2009). Rootsisis registreeriti 1970ndatel aastatel alla < 20 juhtu 100 000 elaniku kohta ning otsustati läkaköhavastane vaktsineerimine lõpetada. Pärast seda suurenes haigestumus 1994-1995 aastal üle 120-150/100 000 elaniku kohta ning 1996. aastal lülitati vaktsineerimine uuesti riiklikusse immuniseerimiskalendrisse. Järgneva kümne aastaga haigestumus vähenes 12-15 juhuni 100 000 elaniku kohta, tõestades veelkord immuniseerimise efektiivsust (Hallander and Gustafsson 2009).

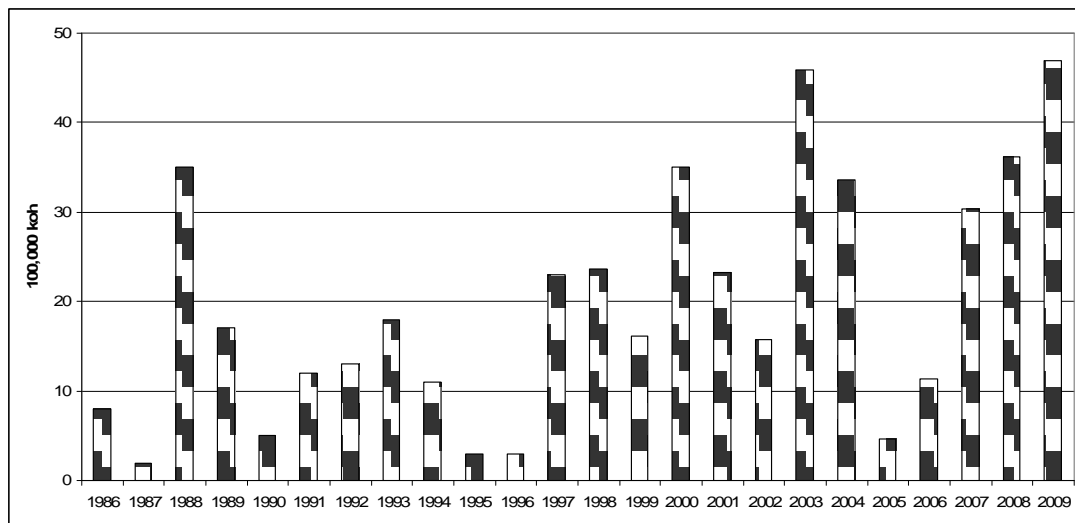
Viimastel aastatel on vähenenud haigestumus nooremates eagruppides, kuid on hakanud suurenema noorikute ja täiskasvanute hulgas. Uuringud näitavad, et Ameerika Ühendriikides on 13-20% täiskasvanute ja noorukite pikaajalisest kõhast põhjustatud *B. pertussise* poolt ning just nemad võivad olla haigusallikateks imikutele ja väikelastele (Cherry 2005).

Ekspertide arvamusel on läkaköha püsimiseks mitmeid põhjusi – esiteks on näidatud, et *B. pertussise* tüved on geneetiliselt muteerunud ning võimalik on, et ringluses on tüved, mis ei sisalda atsellulaarse vaktsiini koostises olevaid komponente; teiseks on läkaköha patogeenes siiani täpselt teadmata ning on võimalik, et haiguse tekkes osaleb rohkem virulentsusfaktoreid kui atsellulaarsete vaktsiinide koostises, kolmandaks on teada, et immuniseerimisjärgne immuunsus on lühiaegne, mistõttu korduvad re-immuniseerimised on hädavajalikud (Guiso 2009).

Epidemioloogiline olukord Eestis: Eestis on haigestumine läkaköhasse püsinnud pidevalt kõrgemana kui enamuses Euroopa riikides (Lutsar, Anca et al. 2009) ning vaatamata

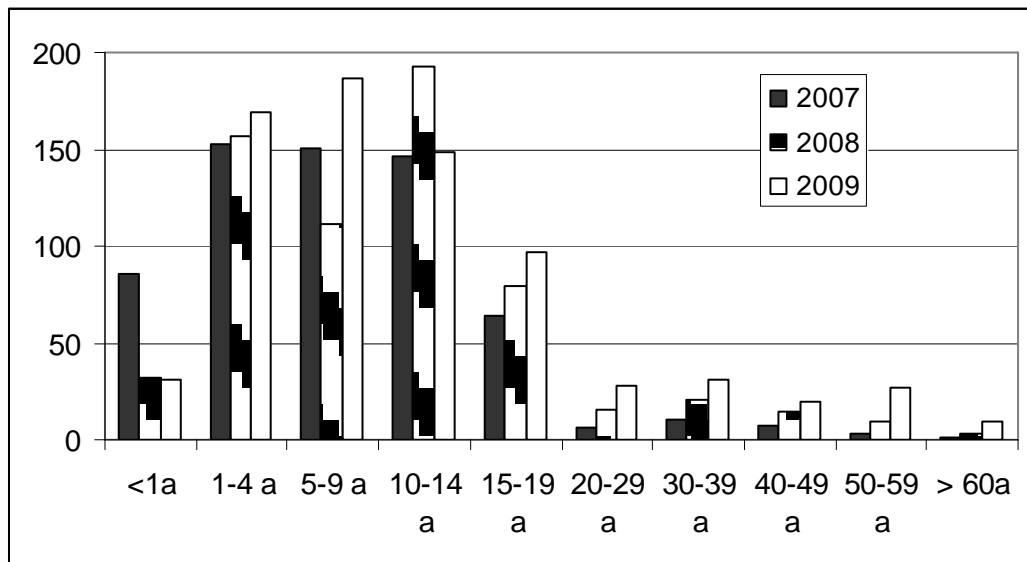
suhteliselt kõrgele vaktsinatsioonidega hõlmatusele (aastatel 2000-2009 oli esimeseks eluaastaks vaktsineeritud >95% lastest) pole haigestumises langustendentsi näha (joonis 1). Kuna Eestis ringlevate mikroobitüvede ega ka epidemioloogia kohta pole viimastel aastatel läbi viidud detailseid uuringuid, võib vaid oletada, et üheks haigestumise püsimise võimalikuks põhjuseks on vaktsinatsioonijärgse immuunsuse lühiaegsus, mis eelnevate uuringute andmetel ei kesta üle 5 aasta (Guiso 2009). Adavere põhikoolis tekkinud läkaköha puhangut analüüsid leidsid Torm *et al.*, et puhangu põhjuseks oli tihe epidemioloogiline kontakt haigestunute vahel, haiguse hilinenud diagnoosimine, hilinenud aktiivne seire, suhteliselt madal läkaköha vastase vaktsineerimisega hõlmatus ning ebapiisav vaktsiinidooside arv (Torm, Meriste et al. 2005).

Terviseameti andmetel registreeriti aastatel 2004-2009 alla ühe aasta vanustel lastel 33 haigusjuhtu. Nendest 4 juhul oli vaktsinatsioonistaatus teadmata, 8 olid saanud 1 doosi, üks 2 doosi ja kaks last 3 doosi. Kokku oli 18 vaktsineerimata last, kelledest 9 oli vanuses ≤ 3 kuud ja 8 teadmata vanusega. Need andmed kinnitavad veelkord, et haigestumise üheks olulisemaks põhjuseks esimesel eluaastal on ebapiisav hõlmatus vaktsineerimisega. Kuna vastündinute vaktsineerimine läkaköha vastu pole tõenäoliselt rakendatav, siis on praegu ainukeseks võimaluseks võimalike nakkusallikate (teismelised ja täiskasvanud) hulga vähendamine.



Joonis 1. Läkaköha haigestumine 100,000 elaniku kohta 1986-2009

Sarnaselt teistele riikidele on ka Eestis haigestumise vanuselises struktuuris toimunud nihe vanemaerialiste suunas; 65% haigestunutest moodustavad 5-14 aastased lapsed (Jõgiste A 2005; Lutsar, Anca et al. 2009). Siiski vastupidiselt teistele riikidele (Elomaa, He et al. 2009), kus haigestumine on kõige suurem alla ühe aasta vanuste laste hulgas, on Eestis haigestumus suurem just 1-14 aastased lapsed (joonis 2). Samas on märgata haigestumise tõusu vanemates eagruppides.



Joonis 2. Läkakõha vanuseline struktuur Eestis aastatel 2007-2009. Y-teljel on haigestumus 100 000 kohta

Immuniseerimine: Praegusel ajal on registreeritud kahte tüüpi läkakõha vaktsiine. Täisrakuline vaktsiin (*whole-cell – Pw*) sisaldab endas *B. pertussis*'e inaktiveeritud rakke ja seega üle 3000 erineva antigeeni (Offit, Quarles et al. 2002). Atsellulaarne vaktsiin e. rakuvaba (pa ja Pa) sisaldab üks kuni viit *B. pertussis*'e puhastatud antigeeni (PT ja FHA, PRN, OMP-69kD, FIM2 või FIM3). Kõik rakuvabad vaktsiinid sisaldavad erinevates kontsentratsioonides inaktiveeritud *B. pertussis*'e toksiini. Imikuid vaktsineeritakse liitvaktsiiniga (DTP), mille koostisse kuulub ka läkakõha vaktsiin, kuid on olemas ka monovaktsiinid. Enamuses arenenud riikides vaktsineeritakse lapsi atsellulaarse läkakõha vaktsiiniga. Viimase rakendamine on oluliselt suurendanud vanemate soostumist immuniseerimisega, (Elomaa, He et al. 2009; Hallander and Gustafsson 2009) samas pole piisavalt andmeid, et atsellulaarsete vaktsiinide kasutusele võtmise järel oleks haigestumus läkakõhasse muutunud.

Täiskasvanute ja teismeliste vaktsineerimiseks on kasutusel kaks vaktsiini, mõlemad kombineeritud täiskasvanute difteeria-teetanuse vaktsiiniga (Tdpa). Boostrix[®] on kolmekomponentne ja Adacel[®] neljakomponentne läkakõha vaktsiin, mis imikute ja väikelaste vaktsiinist erineb läkakõha antigeenide tunduvalt madalama sisalduse tõttu. Mõlemad vaktsiinid on Euroopa Liidus registreeritud kasutamiseks alates 4ndast eluaastast (Li, Wu et al. 2009).

Haigestumise langetamiseks on mõnedes riikides kas alustatud (Soome, Austria, Prantsusmaa) või soovitatud (Saksamaa) sisse viia teismeliste ja täiskasvanute immuniseerimine. Siiani pole ei Soomes ega ka Austrias olulist haigestumise langust täheldatud. Lõplike järeluste tegemiseks on jälgimisperiod (< 5 aastat) olnud ehk liiga lühike. Samuti osutavad Austria uurijad immuniseeritud teismeliste ja noorukite liiga väikesele osakaalule, et mõjutada haiguse epidemioloogiat (Rendi-Wagner, Paulke-Korinek et al. 2007; Elomaa, He et al. 2009). Täiskasvanute ja teismeliste immuniseerimist kasutatakse ka Prantsusmaal nn. „kookoni” strateegiana (immuniseeritakse nakkusohtlike isikute lähikontaktseid), kuid kuna seal läkakõhasse haigestumist ametlikult ei registreerita siis järeldusi selle strateegia efektiivsusest on raske teha (Guiso 2009).

MTO soovib säilitada esimese immuniseerimisega (kolm DTP doosi) hõlmatus esimese eluaasta lõpuks vähemalt 95% tasemel ja saavutada kõrge hõlmatus 4 doosiga teise eluaasta lõpuks.

Eestis on aastatel 2006- 2009 üheaastaste laste hõlmatus DTPa vaktsiini 3 doosiga olnud hea ($\geq 95\%$), kuid 4ndat ja 5ndat doosi saanud laste osakaalu on raskem hinnata. Aastatel 2008-2009 registreeriti 2-10 aastaseid lapsi, kes olid saanud 4. vaktsiinidoosi; nende hulk oli 92,6% kuni 92,9%. Samas aga on neljanda doosi saamine 10ndaks eluaastaks kindlasti hilja ning optimaalseks registreerimisvanuseks võiks olla 2-3 aastat. Seda ka 2006-2007 aastal tehti, vastav protsent oli 84 -85%. Väga madal on olnud 5.doosi saanud laste protsent – 2008 aastal 20,6% ja 2009 aastal 46,6%. Ka Adavere põhikooli puhangu analüüs näitas immuniseerimise vajakajäämist osatähtsust ja seda just kordusdooside osas. Haigestunud lastest oli 24% saanud vähem kui 3 DTP doosi või üldse vaktsineerimata. Keskmise intervall DTP 4. doosi ja haigestumise vahel oli 8 aastat (Offit, Quarles et al. 2002; Torm, Meriste et al. 2005), mida on näidanud ka teised autorid.

Lõpetuseks peab mainima, et kõike eelpooltoodud arvestades ei pruugi praegused vaktsiinid osutada täielikult efektiivseks läkakõha likvideerimisel, mistõttu paralleelselt toimub ka uute vaktsiinikandidaatide otsimine ja arendamine.

Kokkuvõtteks: Soovituste koostamisel on ennekõike arvesse võetud, et tegemist on kauakestva, normaalset elutegevust mõjutava nakkava haigusega, mis esimese eluaasta imikutele võib olla eluohtlik. Seetõttu on haigestumise langetamine kriitilise tähtsusega. Läkakõhasse haigestumise langetamiseks on vajalik:

1. Tagada 4. vaktsiinidoosiga hõlmatus kolmandaks eluaastaks ja 5. doosiga 10ndaks eluaastaks vähemalt 90%, mis peaks langetama haigestumist vanusegrupis 1 kuni 14 aastat.
2. Asendada riiklikus immuniseerimiskavas olev 15-16 aastaselt manustatav dT vaktsiin Tdap vaktsiiniga ning tagada vaktsinatsiooniga hõlmatus üle 90%; mis võiks vähendada haigestumist vanemates eagruppides. Lisaks sellele võiks taustaimmuunsuse teke langetada imikute haigestumist.
3. Töötada välja täiskasvanute vaktsineerimise plaan kasutades „kookon” strateegiat, mille eesmärgiks on ennekõike haigestumise langetamine imikute hulgas.
4. Viia läbi detailne epidemioloogiline uuring koos ringlevate tüvede mikrobioloogilise ja molekulaarse analüüsiga, et aru saada Eestis leviva läkakõha epidemioloogilisest omapäras
5. Hinnata rakendatud meetmete efektiivsust vähemalt 5 aasta möödudes nende rakendamisest ja kujundada strateegia vastavalt selle hinnangu tulemustele.

MENINGOKOKILINE INFEKTSIOON

Haiguse olemus: *Neisseria meningitidis* e.meningokokk on gramnegatiivne bakter, millel polüsahhariidse kihnu antigeense koostise järgi eristatakse 13 serogrupperi, nendest 6 (A,B,C,W-135,X ja Y) on peamised invasiivse infektsiooni tekitajad. Infektsioon levib piisknakkuse teel kas asümptoomselt kandjalt või nakatunutelt. Meningokokkiga on koloniseeritud umbes 8-25% isikutest, suletud kollektiivides on kolonisatsioonimäär suurem. Invasiivne meningokokiline infektsioon kujuneb välja tavaliselt vahetult pärast mikroobikandluse teket ja selle soodustavaks faktoriks on bakteritsiidsete antikehade puudumine. Olulist tähtsust omavad ka immuunsüsteemi defektid. Haiguse peamiseks

kolmeks kliiniliseks vormiks on bakteriaalne meningiit, meningokokksepsis ja meningiit koos sepsisega. Fulminantse meningokokk-sepsise kulgu on tavaliselt tormiline ja sellesse suremus on kuni 40%.

Epidemioloogiline olukord Euroopas: Meningokokiline infektsiooni on levinud kogu maailmas, kuid epideemilist haigestumist täheldatakse peamiselt arengumaades. Haigestumise määr on suurim väikelastel, teismelistel ja noortel täiskasvanutel. Euroopas on invasiivsesse meningokokilise infektsiooni haigestumuse määr 1,3-1,7/100 000 inimese kohta, kuid haigestumus on riigiti erinev olles oluliselt kõrgem Inglismaal, Hollandis, Iirimaal ja Norras (Pollard 2004; Metsvaht 2009). Maailma eri piirkondades levivad erinevad serogrupid. Nii on Lääne-Euroops 90% infektsioonist põhjustatud C serogrupi ning Ameerikas B ja C serogruppide poolt. Aafrikas „meningiitidivöö“ piirkonnas levivad A, W135, C ja X ning Venemaal A ja C serogrupid. 1999.a. lülitati C-serogrupi vastane vaktsiin Inglismaal laste immuniseerimiskalendrisse, mille tagajärjel oluliselt vähenes haigestumus, kuid alates 2007-2008.a on suurenenud B serogrupi poolt põhjustatud haigusjuhtude arv www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1234859710351?p=1201094595391.. Sama trend esineb ka teistes riikides, kus C serogrupi vastane vaktsiin on lastel immuniseerimiskalendris.

Epidemioloogiline olukord Eestis: Eestis on Terviseameti ja TÜK mikrobioloogia labori andmetel haigustekitajaks peamiselt B serogruppi kuuluv meningokokk. Pärast mõningast haigestumise kasvu 1980.ndatel aastatel on Eestis invasiivse meningokokilise infektsiooni sagedus püsinud < 1 juhu 100 000 inimese kohta aastas (www.terviseamet.ee). Retrospektiivse uuringu andmetel diagnoositi Eestis aastatel 1998-2007 32 lapsel meningokokilist meningiiti, kellest 29 last olid < 4 aasta vanused (Uudelepp M 2008).

Immuniseerimine: Esimesed vaktsiinid haiguse profülaktikaks võeti kasutusele 1970.-80.aastatel USA-s ja on kasutusel siiani. Tegemist on kahe ja neljavalentsete polüsahhariidsete vaktsiinidega (MPV), mis antigeenina sisaldavad vastavalt A ja C või A,C,Y ja W-135 serogruppide kihnu polüsahhariidi. Need vaktsiinid on ebaefektiivsed < 2 aastatel lastel, kaitse on suhteliselt lühiajaline (3-5 aastat), tõhususdooside järgselt on immunoloogiline vastus tagasihoidlik ning samuti ei vähenda nad limaskestade kolonistatsiooni. Vaatamata nendele puudustele on MPV kasutatud epideemiate korral Aafrikas ning riskirühma kuuluvatel isikutel (ühiselamutes elavad esmakursuslased, mikrobioloogid, sõjaväelased, reisijad, funktsionaalse või anatoomilise aspleeniaga isikud ja komplemendi kaskaadi lõpposa komponentide puudulikkusega isikud). Murranguliseks meningokokilise infektsiooni profülaktikaks sai konjugeeritud vaktsiinide kasutuselevõtt. Nendel vaktsiinidel on kihnu polüsahhariid immunogeensuse parandamise eesmärgil konjugeeritud difteeria või teetanuse toksoidiga. Konjugeeritud vaktsiinid on efektiivsed < 2 aastatel lastel, kaitse on pikaajalisem ja väheneb ka kolonisatsioon (Stephens, Greenwood et al. 2007). Monovalentne konjugeeritud C-serogrupi vastane vaktsiin on laste immuniseerimiskalendrisse lülitatud riikides (Inglismaa, Iirimaa, Island, Hispaania), kus C-serogrupp moodustab 30% ja enam laboratoorselt kinnitatud meningokokilisest haigestumisest (Trotter and Ramsay 2007). Meningokoki neljavalentne polüsahhariidne konjugeeritud vaktsiin (MCV4), mis sisaldab A,C,Y ja W-135 kihnu polüsahhariide, litsenseeriti USA-s 2005.a. Kuna B-serogrupi kihnu polüsahhariid on madala immunogeensusega, siis ei ole praeguseks Euroopas litsenseeritud efektiivset B-serogrupi vastast vaktsiini. Küll on käimas uuringud teiste võimalike proteiinide kasutamiseks efektiivse vaktsiini loomisel (Khatami and Pollard 2010).

Kokkuvõtteks: Meningokokkinfektsioon on tõsine infektsioonhaigus, mis sõltuvalt kliinilisest vormist võib lõppeda haige surmaga.

Eestis on viimasel kümnendil haigus olnud harva esinev ja põhjustatud peamiselt B-serogrupi poolt. Siiani kahjuks puudub efektiivne B-serogrupi vastane vaktsiin, mistõttu olemasolevate vaktsiinide lülitamine immuniseerimiskalendrisse ei ole põhjendatud. Küll peaks meningokoki vaktsiini kasutama riskigrupi kuuluvatele isikutele ja epidemioloogiliselt ohtlikesse piirkondadesse reisijatele.

PUUKENTSEFALIIT

Haiguse olemus: Puukentsefaliidi põhjustajaks on flaviviirus, mis on endeemiline *ixodes*-puukidega edasikantav viiruszoonoos. Enamasti haigestub inimene nakatunud puugi hammustuse tagajärjel, kuid viirus levib ka infitseeritud lehma- või kitsepiima joomisel (Kerbo, Donchenko et al. 2005). Haiguse kulg on sageli kahefaasiline: esimeses faasis esinevad gripisarnased sümptomid, teises faasis kujuneb erineva raskusastmega meningiit või meningoentsefaliit. Enamus haigetest paraneb - erinevate uuringute andmetel on suremus puukentsefaliidi tagajärjel 0–1,4%, kuid haiguse põdemise järgselt võivad jääda mitmesugused jääknähud. Jääknähte esineb 26–46% kesknärvisüsteemi haaratusega haigust põdenud patsientidest, jääknähtudeks võivad olla tasakaalu- ja koordinatsioonihäired, jäsemete halvatused, peavalu, keskendumis- ja mäluhäired jt (Lindquist and Vapalahti 2008). On üldiselt arvatud, et lapsed põevad puukentsefaliiti kergemalt ja vanemaealised patsiendid raskemalt, kuid rasket haiguskulgu võib esineda igas vanuses ((Logar, Arnez et al. 2000; Schmolck, Maritz et al. 2005; Fowler, Stodberg et al. 2008; Lindquist and Vapalahti 2008). Haigus inimeselt inimesele ei levi, seega haige teistele nakkusohtlik ei ole.

Epidemioloogiline olukord Euroopas ja Eestis: Puukentsefaliidi endeemilisteks piirkondadeks euroopas on kesk-euroopa (austria, saksamaa, poola, tšehhi), balkani poolsaare riigid, eesti, läti, leedu ja venemaa. Puukentsefaliidi endeemilised piirkonnad on viimastel aastakümnetel laienenud, võimalik, et seoses kliima soojenemisega, haigestumust mõjutavad ka inimeste tegevused vabas õhus ja reisimine (Suss, Kahl et al. 2010).

Viimastel aastatel on Euroopa kõrgeimad puukentsefaliidi haigestumusmäärad esinenud Eestis ja Sloveenias. Eestis registreeriti 2007. a 10,4 juhtu 100 000 elaniku kohta, 2008. a 6,7 juhtu 100 000 elaniku kohta ning 2009. a 13,3 juhtu 100 000 elaniku kohta; Sloveenias registreeriti 2007. a. 9,9 juhtu 100 000 elaniku kohta ja 2008. a 12,5 juhtu 100 000 elaniku kohta (www.terviseamet.ee). Eestis on haigestumus olnud kõrgem maapiirkondades (Kerbo, Donchenko et al. 2005).

Immuniseerimine: Eestis on saadaval inaktiveeritud vaktsiinid kahelt erinevalt tootjalt: *Encepur* (Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG) ja *Ticovac* (varem *FSME-Immun*, tootja Baxter AG). Mõlema vaktsiini puhul on saadaval suurema antigeenisaldusega variant täiskasvanutele ja väiksema antigeenisaldusega variant lastele. Kõik need vaktsiinid on hea immunogeensusega ja piisavalt ohutud: serokonversiooni määr esimese immuniseerimise järgselt on vähemalt 87% ning kuigi esineb lokaalseid ja süsteemseid kõrvaltoimeid, siis raskeid kõrvaltoimeid esineb äärmiselt harva (Lindquist and Vapalahti 2008; Demicheli, Debalini et al. 2009). Millisel määral serokonversioon ja vaktsiini kaitseefektiivsus on omavahel seotud, ei ole täpselt teada, sest inaktiveeritud puukentsefaliidi vaktsiinidega randomiseeritud platseebokontrollitud efektiivsusuuringuid läbi viidud ei ole (Demicheli, Debalini et al. 2009).

Siiski on teada, et täielikult immuniseeritute hulgas on puukentsefaliit äärmiselt haruldane haigus (Kunz 2003; Lindquist and Vapalahti 2008). Austrias, mis oli 1970ndatel Euroopa kõrgeima puukentsefaliiti haigestumusega riik, soovitatakse alates 1981.a. kogu elanikkonna immuniseerimist puukentsefaliidi vastu ning vaktsiini võimaldatakse soovijatele soodustingimustel. 2002. aastaks oli Austrias manustatud rohkem kui 35 miljonit vaktsiinidoosi rohkem kui 6,8 miljonile inimesele, mille tulemusel puukentsefaliiti haigestumus langes alla ühe juhu 100 000 elaniku kohta, nende andmete alusel arutati puukentsefaliidi vaktsiini kaitse-efektiivsuse määraks 96–99% (Kunz 2003). Samal ajaperioodil naabermaal Tšehhis mingeid olulisi muutusi puukentsefaliiti haigestumises ei täheldatud (Heinz and Kunz 2004). 2006. aastaks ei olnud vaid 12% Austria elanikest puukentsefaliidi vastu kordagi vaktsineeritud ning 58% elanikest oli vaktsineeritud täpselt vastavalt soovitatud immuniseerimisskeemidele. Austrias aastatel 2000-2006 kogutud andmete alusel oli vaktsiini kaitse-efektiivsus 99%, kui vaktsineeritud oli vastavalt soovitatud immuniseerimisskeemidele ja 96%, kui vaktsineeritud oli ebaregulaarselt ehk tõhususdooside intervallid olid veninud soovituslikest pikemaks, vanuse ja vaktsiini kaitse-efektiivsuse vahel seost ei olnud (Heinz, Holzmann et al. 2007).

Puukentsefaliidi vastu soovitatakse vaktsineerida alates 1 a vanusest (Kunze, Asokliene et al. 2004). Esmane immuniseerimine puukentsefaliidi vastu koosneb reeglina kolmest vaktsiinidoosist. Seroloogilised uuringud on näidanud, et nelja vaktsiinidoosi järgselt püsivad antikehad üldiselt aastaid (Rendi-Wagner, Zent et al. 2006; Plentz, Jilg et al. 2009; Wittermann, Petri et al. 2009). Seetõttu soovitatakse kuni 50-aastastele isikutele manustada tõhususdoose *Encepur*'i korral 5-aastase intervalliga ja *Ticovac*'i puhul 3-5-aastase intervalliga. 50-aastastel ja vanematel isikutel jäävad antikehade tiitrid peale immuniseerimist võrreldes noorematega mõnevõrra madalamaks, samuti langevad antikehade tiitrid kiiremini, seetõttu soovitatakse selles eärühmas vaktsiini tõhususdoose 3-aastase intervalliga (Rendi-Wagner, Zent et al. 2006; Weinberger, Keller et al. 2010).

Vastavalt Sotsiaalministeeriumi immuunprofülaktika ekspertkomisjoni soovitudele soovitatakse Eestis puukentsefaliidi vastast immuniseerimist: 1) puukide levikualal elavatele või sagedasti viibivatele isikutele alates 1-aasta vanusest; 2) metsanduse, põllumajanduse ja bioloogia üliõpilastele, kelle õppetöö kohustuslikuks osaks on viibimine välitingimustes; 3) metsatöölisele, välitingimustes viibivatele kaitseväelastele, piirivalvuritele, jahimeestele (www.terviseamet.ee).

Terviseameti andmetel teostati Eestis 2009. a kokku 18 824 esmast vaktsineerimist ja 15 640 revaktsineerimist puukentsefaliidi vastu, 2008.a. olid need arvud vastavalt 12 084 ja 14 907. Vaktsineerimise kogu sihtrühma suurust Eestis on raske hinnata, kuna nakatunud puukide levikuala on laialdane – 2009.a registreeriti Eestis puukentsefaliiti kõigis maakondades, v.a. Järvamaal (www.terviseamet.ee).

Töoga seotud nakatumisriski korral peaks puukentsefaliidi vaktsineerimise kulud kompenseerima töandja. Enamikel juhtudel toimub aga vaktsineerimine elanikkonna kulul, s.t. puukentsefaliidi vaktsiinile Eesti Haigekassa ravimisoodustus ei laiene. Samas kuulub Eesti Haigekassa ravimite nimekirja rida ravimeid, mille kasutamise eesmärk ei ole inimesele antud hetkel vaevusi põhjustava haiguse ravi, vaid teatud haigusseisundite ennetamine, näiteks statiinid (infarktide, insultide ennetamine), bifosfonaadid (luumurdude ennetamine) jne. Neid ennetuseks mõeldud ravimeid võimaldatakse Eesti Haigekassas kindlustatutele 50% soodusmääraga ja teatud juhtudel ka 75% või 90% soodusmääraga.

Kokkuvõtteks: Eesti on puukentsefaliidi endemiline piirkond. Euroopa Liidus kasutusel olevad mõlemad puukentsefaliidi vaktsiinid on osutunud tõhusaks ja piisavalt ohutuks.

Haigus ei ole siiski väga sage ning vältimiseks on lisaks vaktsiinile võimalik vältida ka kokkupuudet puukidega. Lapseeas on küll tegemist tõsise haigusega, mis siiski üliharva lõpeb surma või invaliidistumisega. Samuti ei ole haigestunud inimene ohtlik kaaskodanikele. Seetõttu soovitame:

- ✓ Lisada puukentsefaliidi vaktsiinid Eesti Haigekassa ravimite nimekirja soodusmääraga 50%.

ROTAVIIRUSINFEKTSIOON

Haiguse olemus: Rotaviirus on kogu maailmas levinud haigustekitaja ning rotaviirusinfektsioon on kõige olulisem väikelapseeas raskete gastroenteriitide põhjus nii arenenud riikides kui ka arengumaades (Bernstein 2009). Rotaviiruslikku gastroenteriiti iseloomustab äge algus ning tema peamised sümptomid on oksendamine, vesine kõhulahtisus ja palavik. Rotaviirusinfektsiooni võib põdeda elu jooksul korduvalt ning nakatuda võivad igas vanuses isikud, kuid reeglina kulgevad järgnevad haigusepisoodid kergemalt kui esmane haigestumine. Dehüdratatsioonini viivat haiguskulgu esineb eelkõige 3 kuu kuni 3 aasta vanustel lastel.

Rotaviirusinfektsioon on oluline laste surmapõhjus arengumaades – hinnanguliselt sureb kogu maailmas rotaviiruslikku gastroenteriiti rohkem kui 500 000 last aastas (Parashar, Burton et al. 2009). Arenenud riikides esineb surmajuhtusid rotaviirusinfektsiooni tõttu harva, kuid kuna rotaviirus on väliskeskkonnas üsna vastupidav ning haigestumiseks piisab nakatumisest väikese arvu haigustekitajatega, siis on rotaviirusinfektsioon levinud ka väga hea hügieenitasemega riikides - hinnanguliselt on kogu maailmas 95% lastest enne 5 a vanuseks saamist kergemal või raskemal kujul rotaviirusinfektsiooni põdenud (Soriano-Gabarro, Mrukowicz et al. 2006; Mrukowicz, Szajewska et al. 2008; Cortese and Parashar 2009).

Rotaviiruste klassifikatsioon on kompleksne: viirusi klassifitseeritakse serogruppide (A kuni G) alusel, inimesi nakatavad neist A, B, ja C-serogrupi viirused. A-serogrupi rotaviirused jaotatakse omakorda serotüüpideks ja genotüüpideks, praeguseks on teada 14 erinevat G-serotüüpi (G1-14) ja 23 G-genotüüpi ning 15 P-serotüüpi ja 32 P-genotüüpi (Matthijnssens, Bilcke et al. 2009). Euroopas toimuva viiruseire alusel tuvastati aastatel 2005-2008 kokku 30 erineva viirustüve ringlust, kuid 90% rotaviirusinfektsioonidest oli põhjustatud viie levinuma viirustüve poolt, neist omakorda kõige levinum oli G1P[8] (Iturriza-Gomara, Dallman et al. 2009). Samas on maailma erinevates piirkondades läbi viidud uuringute alusel selgunud, et erinevate viirustüvede levimuse osas võib olla üsna suuri piirkondlikke ja hooajalisi erinevusi (WHO 2007; Matthijnssens, Bilcke et al. 2009; Widdowson, Steele et al. 2009; Esteban, Rota et al. 2010). Seetõttu on oluline läbi viia ringlevate viirustüvede seiret, eriti rotaviiruse vastase vaktsineerimise foonil (Widdowson, Steele et al. 2009).

Seni ei ole andmeid, et rotaviirusinfektsiooni raskusaste oleks seotud erinevate viirustüüpidega. Esmase rotaviirusinfektsiooni järgselt kujuneb eelkõige homotüüpne immuunsus ning 1-2 kordusepisoodi järgselt heterotüüpne immuunsus, mis ilmselt on eelkõige seotud seedetrakti lokaalse immuunsuse kujunemisega (Glass, Parashar et al. 2006; Cortese and Parashar 2009).

Epidemioloogia Euroopas: Euroopa Liidus esineb alla viie aasta vanustel lastel hinnanguliselt aasta jooksul kokku 36 miljonit rotaviirusliku gastroenteriidi episoodi, haiguse

tõttu hospitaliseeritakse aastas üle 87 000 lapse ning peaaegu 700 000 last vajavad ambulatoorset arstiabi; hospitaliseerimiskordaja on 370/100 000 alla 5 a vanuse lapse kohta (Soriano-Gabarro, Mrukowicz et al. 2006).

Epidemioloogia Eestis: Eestis põhjalikke epidemioloogilisi uuringuid rotaviirusinfektsiooni esinemise kohta üldelanikkonna hulgas läbi viidud ei ole. Aastatel 2006-2009 on Terviseameti andmetel Eestis registreeritud 1015 kuni 1583 rotaviirusenteriidi juhtu aastas, nendest andmetest tulenevalt on haigestumuskordaja 76-118 juhtu 100 000 elaniku kohta (www.terviseamet.ee). Enamus haigusjuhtudest on registreeritud kevadtalvisel perioodil, haigetest ligikaudu neli viiendikku on kuni 4-aastased lapsed.

Tartu ja Tallinna haiglates ajavahemikul 01.01.2007-30.11.2008 läbi viidud prospektiivse uuringu andmetel hospitaliseeriti rotaviirusliku gastroenteriidi tõttu kokku 671 last, kes moodustasid 5,5% kõigist alla 15 a vanustest hospitaliseeritud lastest; nosokomiaalset infektsiooni diagnoositi 106 juhul, mis moodustas 370 juhtu 100 000 hospitaliseerimise kohta (Tamm 2009). Keskkonnatekkese infektsiooni puhul oli keskmine haiglasviibimise kestus $3,2 \pm 1,9$ päeva ja nosokomiaalse infektsiooni korral $4,2 \pm 2,2$ päeva. Intensiivravi vajavaid haigusjuhte on vähe, viimastel aastakümnetel ei ole Eestis teadaolevalt esinenud ühtegi surmaga lõppenud rotaviirusinfektsiooni juhtu. Eelpoolnimetatud uuringu käigus (Tamm 2009) kogutud 104 analüüsi genotüüpiseerimisel selgus, et VP7-tüüpidest domineeris G4 (40,4%), millele järgnesid G2 (26,9%), G1 (16,3%), G9 (6,7%), G3 (2,9%); 5 proovi (4,8%) ei olnud võimalik genotüpeerida ning 2 lapsel (1,9%) esines VP7-segainfektsioon. VP4-tüüpidest domineerisid võrdselt P[4] ja P[8], kumbagi 29,8%. P[6]- ja P[11]-genotüüpi esines mõlemat 1,0%. Epidemioloogiliselt olulised tüved G1P[8] (4,8%), G2P[4] (24,0%), G3P[8] (1,9%), G4P[8] (15,4%) ja G9P[8] (4,8%) põhjustasid kokku 51% kõigist infektsioonidest (publitseerimata andmed). Need tulemused on mõnevõrra erinevad eelnevatest uuringutest, mis leidsid, et eelpoolnimetatud tüved põhjustavad >90% kõigist infektsioonidest. Hiljutises üleeuroopalises uuringus on genotüüpide jaotuvus järgmine: G1P[8] (40.3%); G9P[8] (31.2%); G4P[8] (13.5%); G3P[8] (7.1%) (Forster, Guarino et al. 2009).

Immuniseerimine: Alates 1980ndate aastate algusest on maailmas läbi viidud uuringuid rotaviirusvaktsiini väljatöötamiseks (Vesikari 2008).

Euroopa Liidus on alates 2006. aastast registreeritud kaks rotaviirusvaktsiini nendeks on inimese rotaviiruse tüve RIX4414 sisaldav elus nõrgestatud vaktsiin *Rotarix* (GlaxoSmithKline Biologicals) ja viit erinevat inimese-veise reassortanti sisaldav elusvaktsiin *Rotateq* (Sanofi Pasteur MSD). Mõlema vaktsiini registreerimisele eelnesid vähemalt 60 000 uuritavat hõlmanud kliinilised uuringud (Ruiz-Palacios, Perez-Schael et al. 2006; Vesikari, Matson et al. 2006). Rotaviirusvaktsiine manustatakse suu kaudu, vaktsinatsioonikuur *Rotarix*'iga koosneb kahest annusest, vaktsinatsioonikuur *Rotateq*'iga koosneb kolmest annusest. Kuigi vaktsiinid erinevad koostiselt ja annustamissoovitustelt, on nende tõhusus rotaviirusinfektsiooni ennetamisel ja ohutus sarnased (WHO 2007; Cortese and Parashar 2009; Soares-Weiser, Maclehose et al. 2010).

Mõlemad vaktsiinid on osutunud väga tõhusaks keskmise raskusega ja raske rotaviirusinfektsiooni ennetamisel: Euroopas läbi viidud kliiniliste uuringute andmetel vähenesid hospitaliseerimised rotaviirusinfektsiooni tõttu 96% võrra, ambulatoorsete arstivisiitide vajadus vähenes 84-87% võrra (Soriano-Gabarro, Mrukowicz et al. 2006). Ameerika Ühendriikide rahvastikupõhise uuringu andmetel oli vaktsiini tõhusus hospitaliseerimist vajava rotaviirusinfektsiooni ärahoidmisel 100% (Wang, Mast et al. 2010).

Imikueas vaksineeritutel on näidatud vaktsiini kaitseefektiivsuse püsivust ka 2. ja 3. eluaastal (Soriano-Gabarro, Mrukowicz et al. 2006; Vesikari, Karvonen et al. 2009). Nende vaktsiinide kliinilistes uuringutes ei ole uuringurühmade ja platseeborühmade vahel raskete kõrvaltoimete osas mingeid erinevusi ilmnunud, harva on kõrvaltoimetenähtena esinenud kergeid isemööduvaid ülemiste hingamisteede ja seedetrakti sümptomeid (Cortese and Parashar 2009; Soares-Weiser, Maclellan et al. 2010). *Rotarix* ja *Rotateq* turustamisjärgse järelvalve käigus raskeid ootamatuid kõrvaltoimeid ei ole selgunud.

Üldse esimene maailmas kasutusel olnud rotaviirusvaktsiinidest - inimese ja reesusahvi rotaviiruse reassortanti sisaldav elusvaktsiin *Rotashield* (väljatöötajaks Wyeth Laboratories) registreeriti 1998. aastal USAs, vaktsiin võeti kasutusele alates 1998. a. oktoobrikuust. Järgneva 9 kuu jooksul registreeriti 15 soole invaginatsiooni juhtu, mis leidsid aset vaksineerimise järgselt. *Rotashield* kasutamine lõpetati juulis 1999 (CDC 1999). *Rotashield* vaktsiini järgne soole invaginatsiooni risk oli ligikaudu 1 juhtum 10 000 vaktsiiniannuse kohta, see risk oli kõrgem lastel, kes said esimese vaktsiinidoosi rohkem kui 3 kuu vanuses (Bines 2006; Glass, Parashar et al. 2006). On tõenäoline, et *Rotashield* vaktsiiniga seotud suurem soole invaginatsiooni risk oli spetsiifiliselt seotud reassortantviiruse aluseks oleva reesusahvi rotaviiruse tüvega.

Nii *Rotarix* kui ka *Rotateq* registreerimisele eelnenud kliiniliste uuringute käigus ega ka hoolika turundusjärgse järelvalve raames ei ole täheldatud nende vaktsiinidega vaksineeritute soole invaginatsiooni riski suurenemist (Bines, Patel et al. 2009; Patel, Haber et al. 2009).

Maailma Terviseorganisatsioon andis 2007. a. soovitusel lisada rotaviirusvaktsiin immuniseerimiskavadesse piirkondades, kus uuringud on näidanud selle vaktsiini tõhusust ning kus on olemas vaksineerimise läbiviimiseks vajalik jätkusuutlik infrastruktuur ja finantseerimine (WHO 2007). Praeguseks on kliinilised uuringud näidanud rotaviirusvaktsiini tõhusust väga erinevates maailma piirkondades, nii arenenud riikides kui ka arengumaades (Cortese and Parashar 2009; O'Ryan, Hermsdorff et al. 2009; Madhi, Cunliffe et al. 2010) ning aastal 2009 soovitas Maailma Terviseorganisatsioon lisada rotaviirusvaktsiin immuniseerimiskavadesse kogu maailmas, eriti riikides, kus sooleinfektsioonidest tingitud suremus moodustab vähemalt 10% alla 5-aastaste laste surmapõhjustest (<http://www.who.int/immunization/topics/rotavirus/en/index.html>). Alates 2006. a. lülitati rotaviirusvaktsiin riiklikesse immuniseerimiskavadesse USAs, Brasiilias, El Salvadoris, Mehhikos, Nicaraguas, Panamas ja Venezuelas. Praeguseks on rotaviirusvaktsiin riiklikes immuniseerimiskavades kokku 23 maailma riigis, sh. Euroopa riikidest Austria, Belgia, Luksemburgi ja Soome immuniseerimiskavades (http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm) Laiaulatusliku immuniseerimisprogrammi tagajärjel on USAs oluliselt vähenenud rotaviirusinfektsioonidesse haigestumine ja haiguse tõttu hospitaliseerimine nii vaksineeritute hulgas kui ka vanemates eärühmades, seda tänu immuunsusfooni kujunemisele ja haigustekitaja leviku vähenemisele (Cortese, Tate et al. 2010; Curns, Steiner et al. 2010; Wang, Mast et al. 2010).

Ühiskonna vaatepunktist on oluline rotaviirusvaktsiini kulutõhusus – kas maksumaksjate kulutused vaktsiini muretsemisele on põhjendatud (Rheingans, Antil et al. 2009; Rodrigo, Salman et al. 2010). Vaktsiini kulutõhusus sõltub vaktsiini hinnast, haigestumisest tulenevatest otsestest ja kaudsetest kuludest ning ühiskonna valmidusest haigustest tingitud kannatusi ja elukvaliteedi langust ära hoida.

Rotaviiruse vaksineerimise kulutõhususe arvutusi on erinevates riikides läbi viidud ning vaksineerimine on osutunud eeldatavalt kulutõhusaks näiteks USAs, Soomes, Austraalias, samuti mitmetes Ladina-Ameerika riikides (Newall, Beutels et al. 2007; Rheingans, Constenla et al. 2007; Widdowson, Meltzer et al. 2007; Constenla, Linhares et al. 2008; Jit, Bilcke et al. 2009; Nohynek, Salo et al. 2009), kuid osutunud mitte kulutõhusaks Ühendkuningriigis ja Itaalias (Giammanco, Coniglio et al. 2009; Jit, Bilcke et al. 2009)(JCVI statement on rotavirus vaccines, www.advisorybodies.doh.gov.uk/jcvi/JCVI_statement_rotavirus.pdf); üsna ambivalentseid tulemusi kulutõhususe kohta on saadud Hollandi ja Belgia osas (Goossens, Standaert et al. 2008; Zomer, van Duynhoven et al. 2008; Bilcke, Van Damme et al. 2009; Goossens, Standaert et al. 2009; Jit, Bilcke et al. 2009).

Kokkuvõtteks: Rotaviirusinfektsioon on kahtlemata kõige sagedasem hospitaliseerimist vajav vaktsiinvälditav haigus Eestis. Samas aga on enamus haigusjuhte lühiaegsed, nõuavad üliharva hospitaliseerimist intensiivravi osakondadesse ning arenenud maades lõpevad üliharva surmaga. Seetõttu leiame, et rotaviirusvaktsiini rakendamisel on kulu-tõhusus olulisem kui mõne teise halvema prognoosiga haiguse korral. Tõendus põhiste otsuste langetamiseks rotaviirusvaktsiini lülitamise kohta immuniseerimiskavasse Eestis on vajalik:

1. alustada ja püsivalt läbi viia seiret rotaviirusinfektsiooni haigestumuse ja tsirkuleerivate viirustüvede selgitamiseks. Seire peaks toimuma nii haiglate baasil kui ka ägedate sooleinfektsioonide seirena valitud perearstikeskuste baasil (sarnaselt gripiseirega);
2. läbi viia rotaviiruse vaksineerimise kulu-tõhususe analüüs;
3. kui rotaviirusvaktsiini lülitamine riiklikusse immuniseerimiskavasse osutub põhjendatuks, töötada välja rotaviirusvaksineerimise juhised meditsiinitöötajatele ning korraldada meditsiinitöötajate ning üldelanikkonna teavitust.

PNEUMOKOKILINE INFEKTSIOON

Haiguse olemus: *S.pneumoniae* ehk pneumokokk on üks peamisi bakteriaalse infektsiooni tekitajaid nii täiskasvanu- kui lapses. Mikroobi peamiseks virulentsusfaktoriks on polüsahhariidkiht, mille antigeense koostise järgi eristatakse 91 erinevat serotüüpi ja 46 serogruppi. Kliinilist tähtsust omavad umbes 20 serogruppi, millest peamised infektsiooni tekitajad lastel on serogrupid 1, 6, 14, 19 ja 23. Samad serogrupid koos 3 serogrupiga domineerivad ka vanematel lastel ja täiskasvanutel (Hausdorff, Bryant et al. 2000). Mikroobi reservuaariks ja inimeselt inimesele ülekande peamiseks allikaks on ninaneel, kust tekitaja levib keskkonda piisknakkuse teel.

Pneumokokid põhjustavad nii invasiivset kui mitteinvasiivset infektsiooni. Mitteinvasiivne infektsioon piirdub ainult limaskestade haaratusega ning kõige sagedasemateks haigusteks on äge keskkõrvapõletik, põskkoopapõletik ja kopsupõletik. Ägedat keskkõrvapõletikku põevad peamiselt alla 2 aasta vanused lapsed ning kõikidest kõrvapõletikest on 30-50% põhjustatud pneumokoki poolt.

Limaskesta barjääri ületamisel võib välja kujuneda invasiivne pneumokiline infektsioon (pneumokoki isoleerimine steriilselt kehavedelikust), millest sagedasemad on baktereemia, baktereemiaga kulgev kopsupõletik, harvem meningiit ja sepsis. Üksikjuhtudel diagnoositakse periorbitaalset tselluliiti, endo- ja perikardiiti, peritoniiti, artriiti, osteomüeliiti ja pehmete kudede infektsiooni. Haigestumus invasiivsesse infektsiooni on kõige sagedasem

< 2 aastaste ja > 65-aastaste vanusgrupil ja riskigruppidel, kuhu kuuluvad krooniliste haigustega, immuundefitsiitsusega ja aspleeniaga patsiendid, HIV positiivsed ja sisekõrva implantaadiga isikud.

Pneumokokkinfektsiooni valikravimiks on traditsioonilist olnud penitsilliin. Viimase 30 aasta jooksul on paljudes riikides pneumokokid muutunud penitsilliiniresistentseteks (25-50% Hispaanias, Prantsusmaal 10-25% Portugalis, Soomes ja Türgis, 1-5% UK, Norras ja Rootsis) ning on suurenenud ka resistentsus tsefalosporiinide suhtes (36% Slovakkias), mis komplitseerib oluliselt invasiivse infektsiooni ravi (Reinert 2009). Eestis on pneumokokid siiani säilitanud tundlikkuse penitsilliini suhtes. EARSS andmetel oli 2008.a.

Eestis on penitsilliinile mittetundlikke tüvesid leitud <5% juhtudest, penitsilliin-resistentsus invasiivsete tüvede hulgas on üliharv (EARSS Annual Report 2008 http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008_final_tcm61-65020.pdf).

Epidemioloogiline olukord maailmas: Võrreldes USA-ga on haigestumus Euroopas invasiivsesse pneumokokkinfektsiooni (IPI) oluliselt väiksem, vastavalt 160 ja 44,4 juhtu 100 000 < 2 aastase lapse kohta aastas (Isaacman, McIntosh et al. 2010). Andmed IPI haigestumuse kohta Euroopas on riigiti erinevad. Selle põhjusteks on eelkõige erinevused pneumokoki seiresüsteemis (aktiivne või passiivne seire), verekülvide võtmise praktikas ja muudes faktorites. Näiteks Soomes ja Belgias oli haigestumus IPI alla 2 aastaste laste seas vastavalt 40 ja 100 juhtu 100 000 lapse kohta aastas. Keskmine haigestumus pneumokokkilisse meningiiti Euroopas oli 10,4/100 000 < 2 aastase lapse kohta aastas, olles kõrgeim Belgias ja madalaim Soomes vastavalt 16 ja 4 juhtu. Keskmine suremus pneumokokkilisse meningiiti oli < 5 aastastel lastel 11,4% ja alla 2 aastastel lastel 4,1% (Isaacman, McIntosh et al. 2010). Kõige levinumateks serotüüpideks IPI korral Euroopas on serotüübid 14, 6B, 19F ja 23F (Isaacman, McIntosh et al. 2010).

Andmed otiiti haigestumuse kohta Euroopas on riigiti samuti erinevad. Nii oli Tsehhis ja Slovakkias haigestumus 12 520 episoodi 100 000 inimese kohta aastas, mis on väiksem kui Sveitsis, kus haigestumus oli vastavalt 2500 ja 18 000 episoodi 100 000 <2 aastaste ja 2- 5 aastase lapse kohta. Soomes läbi viidud uurimuses (*FinOM study*) selgus, et aastas diagnoositakse < 2 aastastel lastel kuni 40 000 pneumokoki poolt põhjustatud kõrvapõletiku episoodi. Kõige sagedasemad pneumokoki serotüübid, mis isoleeriti otiitide korral, olid 3, 6, 14, 19 ja 23F (Rodgers, Mercado et al. 2009). Heiskanen-Kosma poolt läbi viidud uurimus näitas, et pneumokokkilisse kopsupõletikku haigestumus < 5 aasta vanustel lastel oli 8,6 juhtu 1000 lapse kohta ehk 2500 juhtu aastas (Heiskanen-Kosma, Korppi et al. 1998).

Täiskasvanute seas on pneumokokkilise kopsupõletiku levimus üle 60 aasta vanuste seas isegi suurem ulatudes 14,8 juhuni 1000 üle 60 aasta vanuse täiskasvanu kohta (Koivula, Sten et al. 1994).

Epidemioloogiline olukord Eestis: Eestis läbi viidud retrospektiivse uuringu tulemusena oli haigestumus pneumokokkilisse meningiiti sarnane Soomega – 5 juhtu 100 000 < 2 aastase lapse kohta aastas. Kokku diagnoositi aastatel 1998-2007 pneumokokilist meningiiti 29-1 2 kuu kuni 14 aasta vanusel lapsel, kellest suri 3 last. Alla 1 aasta vanuseid lapsi oli 3 (Uudelepp M 2008).

Eestis aastatel 2007-2008 läbi viidud prospektiivse meningiidi uuringu andmetel diagnoositi pneumokokilist meningiiti 31 patsiendil, kellest 5 olid lapsed, nendest 2 last vanuses □ 1 aastat (1,5 ja 3 kuune) (publitseerimata andmed).

Kahjuks ei ole Eestis loodud aktiivset IPI seiresüsteemi nagu paljudes teistes Euroopa riikides, mistõttu meil puudub täpne ülevaade IPI levimuse kohta nii lastel kui täiskasvanutel. Küll on aastatel 1999-2003 läbi viidud kolonisatsiooni uuring, kus isoleeritud tüvedel

määratud serotüüpidest olid kõige sagedasemad serotüübid 19, 23, 6 ja 14 (Tamm, Naaber et al. 2007). Aastatel 2004-2007 peamiselt taiskasvanutelt kogutud ja serotüüpiseeritud 40 invasiivsest tüvest kuulusid 65% (26 tüve) 7-valentses konjugeeritud vaktsiinis sisalduvate serotüüpide hulka (publitseerimata andmed).

Immuniseerimine: Praeguseks on kasutusel nii polüsahhariidvaktsiinid kui ka erinevatele valgulistele kandjatele konjugeeritud vaktsiinid.

Alates 1983. aastast on kasutusel **23-valentne pneumokoki polüsahhariidvaktsiin (PPV23)**. Vaktsiin sisaldab 23 pneumokoki puhastatud kapsulaarset polüsahhariidi (serotüübid 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F ja 33F). Need serotüübid moodustavad umbes 90% kõikidest IPI põhjustavatest serotüüpidest (Robbins, Austrian et al. 1983; Butler, Breiman et al. 1993). Kuna vaktsiin indutseerib ainult B-rakulist immuunvastust, ei ole see efektiivne alla 2 aasta vanustel lastel. Nii USA-s kui Euroopas soovitatakse vaktsineerida eelkõige riskigruppe, mille moodustavad > 65 aasta vanused isikud, > 2 aasta vanused krooniliste haigustega ja aspleeniaga patsiendid, immuundefitsiitsed, HIV positiivsed, hooldekodude residendid ja sisekõrva imlantaadiga isikud.

Vaktsiini efektiivsus IPI suhtes on uuringute põhjal olnud küllaltki erinev ulatuses juhtkontrolluuringutes 56-81 %-ni (Shapiro and Clemens 1984; Sims, Steinmann et al. 1988; Shapiro, Berg et al. 1991; Farr, Johnston et al. 1995) ning meta-analüüsid ja observatsiooni uuringutes – 40-70%-ni (Sims, Steinmann et al. 1988; Farr, Johnston et al. 1995; Dear, Holden et al. 2003). Kaks randomiseeritud uuringut vanemaealistel on näidanud efektiivsust 60-80% (Dear, Holden et al. 2003; Vila-Corcoles, Ochoa-Gondar et al. 2006). Andmed vaktsiini efektiivsuse kohta mitteinvasiivse haiguse suhtes on mõnevõrra vastukäivad. Paljud ulatuslikud uuringud ja meta-analüüsid ei ole näidanud vaktsiini efektiivsust ilma bakteeremiata kulgeva kopsupõletiku suhtes vanemaealistel. Samas demonstreeris kolm aastat kestnud prospektiivne uuring Stockholmis elavatel vanuritel vaktsiini head efektiivsust mitte ainult IPI, vaid kogu kõigi kopsupõletike profülaktikas (Hedlund, Christenson et al. 2003; Christenson, Hedlund et al. 2004).

Vaatamata ülaltoodud uuringute tulemuste heterogeensusele loetakse nii vanurite kui riskigruppide vaktsineerimist kulutõhusaks, arvestades vaktsiini madalat hinda, ohutust ja efektiivsust.

Konjugeeritud vaktsiinid: PCV7 (*Prevenar*), mis sisaldab serotüüpe 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F, litsenseeriti USA-s 2000 ja Euroopa Liidus 2001.aastal. See on esimene pneumokoki konjugeeritud vaktsiin, mis on immunogeenne < 2 aasta vanustel lastel. Immuunvastuse parandamiseks on iga serotüüp konjugeeritud mittetoksilisele difteeria CRM 197 proteiinile ja adsorbeeritud alumiiniumfosfaadile. Enne vaktsiini kasutusele võtmist oli vastavalt 90% ja 60% IPI-st USA-s ja Euroopas põhjustatud 7 vaktsiinis sisalduva serotüübi poolt.

Vaktsineerida soovitatakse kõiki < 24 kuu vanuseid ning 24-59 kuu vanuseid riskirühma kuuluvaid lapsi. Imikute esmane vaktsineerimine koosneb kolmest doosist ja neljas doos manustatakse teisel eluaastal.

Tänaseks on Euroopa Liidus litsenseeritud veel 2 pneumokoki konjugeeritud vaktsiini. PCV13 (*Prevenar13*) sisaldab lisaks 6 serotüüpi 1, 3, 5, 6A, 7F ja 19A. PCV10 (*Synflorix*) sisaldab serotüüpe 1,5 ja 7F ja konjugeerimiseks on kasutatud *H.influenzae* D proteiini.

Peale PCV7 kasutusele võtmist USA-s vähenes haigestumus IPI < 2 aastaste laste seas 69%, samuti vähenes haigestumus täiskasvanute seas (karja immuunsus). Oluliselt langes resistentsete pneumokoki tüvede poolt põhjustatud haigestumus (Hausdorff, Bryant et al. 2000). Atlantas läbi viidud uurimus näitas, et peale vaktsiini immuniseerimiskalendrisse

lülitamist vähenes haigestumine IPI 30,3 juhult 13,2-le 100 000 inimese kohta (Stephens, Zughaier et al. 2005). Alla 2 aastaste laste seas vähenes hospitaliseerimine kõigi kopsupõletike tõttu 33%, pneumokokilise kopsupõletiku tõttu aga 61%. Samas aga 2-4 aastaste laste seas jäi hospitaliseerimine kõigi kopsupõletike tõttu samaks, kuid pneumokokilise kopsupõletiku hospitaliseerimine vähenes 26% võrra (Grijalva, Nuorti et al. 2010).

Vaktsiini efektiivsust ägeda keskkõrvapõletiku profülaktikas on olnud raskem hinnata, kuna tegemist on polüetioloogilise haigusega ning uuringute disain on olnud erinev. Nii USA-s (*NCKP trial*) kui Soomes (*FinOM trial*) läbi viidud efektiivsuse uuringute andmetel vähenes otiiti haigestumus vaktsineeritute seas vastavalt 7% ja 6%. Vaktsiini efektiivsus PCV7 sisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud otiidi korral oli oluliselt kõrgem - vastavalt 67% ja 57% (Black, Shinefield et al. 2000; Eskola, Kilpi et al. 2001). Paremad tulemused saadi PCV11 vaktsiiniga (*POET study*), kus efektiivsus otiitide profülaktikas oli 33,6% (Prymula 2006; Prymula, Peeters et al. 2006). Praeguseks on see vaktsiin litsenseeritud 10-valentsena. Uuringud (*OMAVAX study*, *OME study*), mis viidi läbi 1-2 aasta vanustel lastel, et hinnata PCV7 efektiivsust retsidiveeruvate otiitide profülaktikas, ei demonstreerinud vaktsiini efektiivsust retsidiivide vähendamisel ega shunteerimise vajaduse vähendamisel (van Heerbeek, Straetemans et al. 2006; van Kempen, Vermeiren et al. 2006).

Kui USA-s lülitati vaktsiin immuniseerimiskalendrisse 2000. aastal, siis Euroopas on alates 2005.a. alates üha enam riike viinud PCV7 riiklikusse immuniseerimiskalendrisse.

Lisaks tavapärasele vaktsineerimisskeemile 3+1, on mitmed riigid, nende seas peamiselt just Põhjamaad ja Inglismaa, alternatiivsena kasutanud skeemi 2+1. Goldblatt *et al.* (Goldblatt, Southern et al. 2010) poolt läbi viidud uurimused on näidanud vaktsiini head immunogeensust. Norras, kus on kasutusel 2+1 skeem, oli 2008.aasta jaanuariks 95% < 3 kuu vanustest lastest vaktsineeritud 1 doosi PCV7-ga. Haigestumus IPI oli langenud 47 juhult 13,7 juhuni 100 000 < 2 aastase lapse kohta aastas, mis teeb vaktsiini efektiivsuseks 74% (Rose and Zielen 2009).

Vaatamata PCV7 heale efektiivsusele on viimastel aastatel üha rohkem kirjeldatud vaktsiinis mittesisalduvate serotüüpide esilekerkimist invasiivse infektsiooni tekitajatena (*replacement phenomenon*). 15 aastat tagasi USA-s alanud prospektiivse uuringu käigus, mis hõlmas 8 lastehaiglat, selgus, et aastatel 2005-2008 suurenes haigestumus uuesti peamiselt serotüüp 19A poolt põhjustatud IPI tõttu, mis moodustas 46% kõigist PCV7-s mittesisalduvatest IPI-ni põhjustanud serotüüpidest (Kaplan, Barson et al. 2010). Hiljuti publitseeritud uurimus PCV7 efektiivsuse kohta pneumokokilise meningiidi profülaktikas näitas 64% ja 54% haigestumuse vähenemist < 2 aastaste ja > 65 aastaste vanuserühmas. Samas suurenes haigestumus PCV7 – s mittesisalduvate serotüüpide (19A, 22F ja 35B) poolt põhjustatud meningiiti (Hsu, Shutt et al. 2009). Mitmed 2010.a. publitseeritud observatsiooni uuringud näitasid, et võrreldes vaktsinatsioonieelse ajaga on IPI haigestumus seoses vaktsiinis sisalduvate serotüüpide kadumise ja uute serotüüpide esiletõusuga jäänud praktiliselt muutumatuks (Hsu, Shea et al. 2010; Techasaensiri, Messina et al. 2010). Euroopas on olukord mõnevõrra heterogeensem.

Serotüübid 1, 7F ja 19A näitasid tõusutendentsi Inglismaal, Hispaanias ja Prantsusmaal juba enne PCV7 –ga immuniseerimise algust. Siiani pole Norras, kus PCV7 lülitati kalendrisse 2006 aastal, „asendusfenomeni“ märgatud (Rose and Zielen 2009). Samas aga suurenes Põhja-Prantsusmaal aastatel 2005-2008 haigestumus pneumokokilisse meningiiti < 2 aastate laste seas 1,8 juhult/100 000 lapse kohta 11,9 juhuni/100 000 lapse kohta peamiselt vaktsiinis mittesisalduvate serotüüpide arvelt (Alexandre, Dubos et al. 2010). Kindlasti on asendusfenomenil rohkem põhjusi kui ainult immuniseerimine, sest serotüüpide fluktureerumist on kirjeldatud mitmetes riikides juba enne PCV7 kasutuselevõtmist. Üheks

oluliseks faktoriks on antibiootikumide ebaratsionaalne kasutamine, mis selekteerib välja antibiootikumresistentsed kloonid (Dagan, Givon-Lavi et al. 2009).

Hiljuti publitseeritud uurimus vaktsiini kulutõhususe kohta Hollandis märgib, et arvestades olukorda, kus IPI tekitajana on esile kerkinud uued serotüübid, ei ole Hollandis kehtiv 3+1 skeem kulutõhus ning olukorda võiks parandada uute vaktsiinide kasutuselevõtmine (Rozenbaum, Sanders et al. 2010).

Kokkuvõtteks: Invasiivne pneumokokiline infektsioon, eriti penumokokiline meningiit ei ole küll sage haigus, kuid on samas väga tõsise prognoosiga – vähemalt 1/5 juhtudest lõpeb haigus surma või raskete jääknähtudega. Viimasel kümnendil kasutuselevõetud konjugeeritud vaktsiinid on vähendanud oluliselt haigestumust ja suremust pneumokokilisse infektsiooni. Siiski on uute vaktsiinide rakendamise kaasnenuid uute serotüüpide esilekerkimine, mistõttu oletatav efekt on väiksem kui esialgu loodeti. Samuti on vaktsiini efektiivsus mitteinvasiivse infektsiooni profülaktikas on olnud tagasihoidlik.

Sellest lähtuvalt -

1. Oleks Eestis vaja luua ametlik IPI seiresüsteem koos rutiinse pneumokoki serotüüpiseerimisega, et mõista pneumokokilise infektsiooni haigestumise ulatust ning ringlevaid serotüüpe
2. Tuleks läbi viis vaktsiini kulutõhususe analüüs, mille eelduseks oleks aga korralikud andmed IPI haigestumuse kohta Eestis. Esialgu võiks lähtuda enam kui 20 aasta jooksul kogutud meningiidi haigestumuse andmetest
3. Kui vaktsiin osutub kulutõhusaks, võiks kaaluda PCV manustamist 2+1 skeemi kohaselt, mis aga tooks endaga kaasa vajaduse korrigeerida kogu esimese eluaasta vaksineerimisskeemi.

LISAD:**Puukentsefaliiti haigestumus 100 000 elaniku kohta**

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Albaania	0.03	0	0	0	0	0			0	
Andorra	0	0	0		0		0	0	0	0
Armeenia	0									0
Austria	0.07	0.15	0.28	0.44	0.54		0.71	0.61		
Azerbaidžaan	0		0						0	
Valgebene	0.26	0.23	0.61	0.18	0.54	0.45		1.11	0.85	
Belgia								0.02	0.02	
Bosnia ja Hertsegoviina	0			0.03	0	0	0	0		
Bulgaaria	0.27	0		0		0	0	0		
Horvaatia	0.57	0.4	0.6	0.67	0.8	0.84	0.62	0.44	0.24	0.44
Tšehhi	4.79	7.03	6.2	6.34	5.94	4.97	6.31	10.1	5.36	6.2
Eesti	13.42	19.85	15.78	6.63	17.53	13.5	12.2	12.76	10.48	6.76
Soome	0.23	0.79	0.64	0.73	0.31	0.55	0.3	0.32	0.38	0.43
Prantsusmaa									0.01	
Gruusia			0			0	0	0	0	0
Saksamaa	0		0.31	0.29	0.34		0.52	0.66	0.29	
Kreeka							0		0	0
Ungari	0.55	0.45	0.54	0.59	0.72	0.75	0.53	0.57	0.69	0.77
Iiri						0	0	0		
Itaalia	0	0	0	0	0	0				
Läti	14.6	22.87	12.83	6.52	15.67	10.84	6.17	7.43	7.51	8.12
Leedu	4.85	11.96	8.55	4.84	22.09	12.35	7.09	13.56	6.9	6.53
Norway	0.02	0.02	0.02	0.04	0.02	0.11	0.04	0.11	0.28	0.23
Poland	0.26	0.44	0.55	0.33	0.89	0.69	0.69	0.83	0.61	
Rumeenia	0		0		0					0.04
Vene Föderatsioon			4.45			2.87	3.17	2.44	2.2	1.97
Serbia		0.01				0.01	0.06	0.01	0	
Slovakkia	1.17	1.71	1.39	1.15	1.37	1.3	0.93	1.69	1.06	1.58
Slovenia	7.63	9.88	13.08	13.16	14.14	10.21	14.85	18.64	9.94	12.54
Hispaania	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Rootsi	0.6	2.23	1.32		1.19	1.94	1.45	1.8	2	2.45
Šveits	1.55	1.25	1.48	0.72	1.58	1.85	2.72	3.38	1.42	1.61
Ukraina	0.09	0.09			0.06					0.02

Registreeritud puukentsefaliidi haigusjuhtude arv

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Albaania	1	0	0	0	0	0			0	
Austria	6	12	23	36	44		59	51		
Azerbaidžaan	0		0						0	
Valgeveen	26	23	61	18	53	44		108	82	
Belia								2	2	
Bosnia ja Hertsegoviina	0			1	0	0	0	0		
Bulgaaria	22	0		0		0	0	0		
Horvaatia	26	18	27	30	36	38	28	20	11	20
Tšehhi	490	719	633	647	606	507	643	1029	546	631
Eesi	185	272	215	90	237	182	164	171	140	90
Finland	12	41	33	38	16	29	16	17	20	23
Soome									7	
Saksamaa	0		255	239	278		431	547	238	
Ungari	56	46	55	60	73	76	53	57	69	77
Läti	350	544	303	153	365	251	142	170	171	184
Leedu	171	419	298	168	763	425	243	462	234	220
Norra	1	1	1	2	1	5	2	5	13	11
Poola	101	170	210	126	339	262	262	317	233	
Rumeenia	0		0		1					8
Vene Föderatsioon			6528			4156	4566	3494	3138	2796
San Marino	0	0			0		0	0		
Serbia		1				1	6	1	0	
Slovakkia	63	92	75	62	74	70	50	91	57	85
Sloveenia	151	196	260	262	282	204	297	373	199	251
Rootsi	53	198	117		107	175	131	163	182	224
Šveits	112	91	108	53	116	137	202	252	106	121
Ukraina	45	45			28					7

Kasutatud kirjandus

- Alexandre, C., F. Dubos, et al. (2010). "Rebound in the incidence of pneumococcal meningitis in northern France: effect of serotype replacement." Acta Paediatr.
- Allison, M. A., M. F. Daley, et al. (2006). "Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003-2004 season." J Pediatr **149**(6): 755-762.
- Ambrose, C. S., T. Yi, et al. (2008). "Duration of protection provided by live attenuated influenza vaccine in children." Pediatr Infect Dis J **27**(8): 744-8.
- Arbyn, M., P. Autier, et al. (2007). "Burden of cervical cancer in the 27 member states of the European Union: estimates for 2004." Ann Oncol **18**(8): 1423-5.
- Arbyn, M., A. O. Raifu, et al. (2009). "Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union." Eur J Cancer **45**(15): 2640-8.
- Belshe, R. B., C. S. Ambrose, et al. (2008). "Safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 2-7 years of age." Vaccine **26 Suppl 4**: D10-6.
- Bernstein, D. I. (2009). "Rotavirus overview." Pediatr Infect Dis J **28**(3 Suppl): S50-3.
- Bhat, N., J. G. Wright, et al. (2005). "Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004." N Engl J Med **353**(24): 2559-67.
- Bilcke, J., P. Van Damme, et al. (2009). "Cost-effectiveness of rotavirus vaccination: exploring caregiver(s) and "no medical care" disease impact in Belgium." Med Decis Making **29**(1): 33-50.
- Bines, J. (2006). "Intussusception and rotavirus vaccines." Vaccine **24**(18): 3772-6.
- Bines, J. E., M. Patel, et al. (2009). "Assessment of postlicensure safety of rotavirus vaccines, with emphasis on intussusception." J Infect Dis **200 Suppl 1**: S282-90.
- Black, S., H. Shinefield, et al. (2000). "Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group." Pediatr Infect Dis J **19**(3): 187-95.
- Butler, J. C., R. F. Breiman, et al. (1993). "Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations." Jama **270**(15): 1826-31.
- Carter, J. J., L. A. Koutsky, et al. (2000). "Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection." J Infect Dis **181**(6): 1911-9.
- CDC (1999). "Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation." MMWR Morb Mortal Wkly Rep **48**(43): 1007.
- Celentano, L. P., M. Massari, et al. (2005). "Resurgence of pertussis in Europe." Pediatr Infect Dis J **24**(9): 761-5.
- Cherry, J. D. (2005). "Pertussis vaccines for adolescents and adults." Pediatrics **116**(3): 755-6.
- Christenson, B., J. Hedlund, et al. (2004). "Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons." Eur Respir J **23**(3): 363-8.
- Cohen, G. M. and M. D. Nettleman (2000). "Economic impact of influenza vaccination in preschool children." Pediatrics **106**(5): 973-6.
- Constenla, D. O., A. C. Linhares, et al. (2008). "Economic impact of a rotavirus vaccine in Brazil." J Health Popul Nutr **26**(4): 388-96.
- Cortese, M. M. and U. D. Parashar (2009). "Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)." MMWR Recomm Rep **58**(RR-2): 1-25.
- Cortese, M. M., J. E. Tate, et al. (2010). "Reduction in gastroenteritis in United States children and correlation with early rotavirus vaccine uptake from national medical claims databases." Pediatr Infect Dis J **29**(6): 489-94.

- Curns, A. T., C. A. Steiner, et al. (2010). "Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after introduction of rotavirus vaccine: analysis of hospital discharge data from 18 US states." *J Infect Dis* **201**(11): 1617-24.
- Dagan, R., N. Givon-Lavi, et al. (2009). "Introduction and proliferation of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population." *J Infect Dis* **199**(6): 776-85.
- Dear, K., J. Holden, et al. (2003). "Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults." *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD000422.
- Demicheli, V., M. G. Debalini, et al. (2009). "Vaccines for preventing tick-borne encephalitis." *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD000977.
- Einstein, M. H., M. Baron, et al. (2009). "Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix() and Gardasil((R)) human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years." *Hum Vaccin* **5**(10): 705-19.
- Elomaa, A., Q. He, et al. (2009). "Pertussis before and after the introduction of acellular pertussis vaccines in Finland." *Vaccine* **27**(40): 5443-9.
- Eskola, J., T. Kilpi, et al. (2001). "Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media." *N Engl J Med* **344**(6): 403-9.
- Esteban, L. E., R. P. Rota, et al. (2010). "Molecular epidemiology of group A rotavirus in Buenos Aires, Argentina 2004-2007: reemergence of G2P[4] and emergence of G9P[8] strains." *J Med Virol* **82**(6): 1083-93.
- Farr, B. M., B. L. Johnston, et al. (1995). "Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk. Results of a matched case-control study." *Arch Intern Med* **155**(21): 2336-40.
- Fiore, A. E., D. K. Shay, et al. (2009). "Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009." *MMWR Recomm Rep* **58**(RR-8): 1-52.
- Fleming, D. M. (2000). "The contribution of influenza to combined acute respiratory infections, hospital admissions, and deaths in winter." *Commun Dis Public Health* **3**(1): 32-8.
- Forster, J., A. Guarino, et al. (2009). "Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among European children younger than 5 years of age." *Pediatrics* **123**(3): e393-400.
- Fowler, A., T. Stodberg, et al. (2008). "Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome." *Eur J Paediatr Neurol* **12**(6): 484-90.
- France, E. K., J. M. Glanz, et al. (2004). "Safety of the trivalent inactivated influenza vaccine among children: a population-based study." *Arch Pediatr Adolesc Med* **158**(11): 1031-6.
- Giammanco, M. D., M. A. Coniglio, et al. (2009). "An economic analysis of rotavirus vaccination in Italy." *Vaccine* **27**(29): 3904-11.
- Glass, R. I., U. D. Parashar, et al. (2006). "Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges." *Lancet* **368**(9532): 323-32.
- GlaxoSmithKline (2009). Clinical Study Register. Study No.: 113462 (FLU D-PAN H1N1-009).
- Glezen, W. P. (2009). "Benefits of a universal influenza immunization program: more than the reduction in the use of antibiotics." *Clin Infect Dis* **49**(5): 757-8.
- Goldblatt, D., J. Southern, et al. (2010). "Immunogenicity of a reduced schedule of pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and correlates of protection for serotype 6B in the United Kingdom." *Pediatr Infect Dis J* **29**(5): 401-5.
- Goossens, L., B. Standaert, et al. (2009). "Conclusion on cost-effectiveness of rotavirus vaccination highly dependent on assumptions." *Vaccine* **27**(19): 2531-2.

- Goossens, L. M., B. Standaert, et al. (2008). "The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix (RIX4414) in the Netherlands." Vaccine **26**(8): 1118-27.
- Grijalva, C. G., J. P. Nuorti, et al. (2010). "Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States." Clin Infect Dis **50**(6): 805-13.
- Guiso, N. (2009). "Bordetella pertussis and pertussis vaccines." Clin Infect Dis **49**(10): 1565-9.
- Hallander, H. O. and L. Gustafsson (2009). "Efficacy and effectiveness of acellular pertussis vaccines: a 20-year Swedish experience." Expert Rev Vaccines **8**(10): 1303-7.
- Harper, D. M. (2009). "Currently approved prophylactic HPV vaccines." Expert Rev Vaccines **8**(12): 1663-79.
- Hausdorff, W. P., J. Bryant, et al. (2000). "Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I." Clin Infect Dis **30**(1): 100-21.
- Hedlund, J., B. Christenson, et al. (2003). "Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in elderly people: a 1-year follow-up." Vaccine **21**(25-26): 3906-11.
- Heikkinen, T., H. Silvennoinen, et al. (2004). "Burden of influenza in children in the community." J Infect Dis **190**(8): 1369-73.
- Heikkinen, T., T. Ziegler, et al. (2003). "Incidence of influenza in Finnish children." Pediatr Infect Dis J **22**(10 Suppl): S204-6.
- Heinz, F. X., H. Holzmann, et al. (2007). "Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis." Vaccine **25**(43): 7559-67.
- Heinz, F. X. and C. Kunz (2004). "Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination." Arch Virol Suppl(18): 201-5.
- Heiskanen-Kosma, T., M. Korppi, et al. (1998). "Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study." Pediatr Infect Dis J **17**(11): 986-91.
- Hoberman, A., D. P. Greenberg, et al. (2003). "Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial." Jama **290**(12): 1608-16.
- Hsu, H. E., K. A. Shutt, et al. (2009). "Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis." N Engl J Med **360**(3): 244-56.
- Hsu, K. K., K. M. Shea, et al. (2010). "Changing serotypes causing childhood invasive pneumococcal disease: Massachusetts, 2001-2007." Pediatr Infect Dis J **29**(4): 289-93.
- Hurwitz, E. S., M. Haber, et al. (2000). "Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts." Jama **284**(13): 1677-82.
- Isaacman, D. J., E. D. McIntosh, et al. (2010). "Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among Streptococcus pneumoniae isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines." Int J Infect Dis **14**(3): e197-209.
- Iturriza-Gomara, M., T. Dallman, et al. (2009). "Rotavirus surveillance in Europe, 2005-2008: web-enabled reporting and real-time analysis of genotyping and epidemiological data." J Infect Dis **200** Suppl 1: S215-21.
- Jefferson, T., A. Rivetti, et al. (2008). "Vaccines for preventing influenza in healthy children." Cochrane Database Syst Rev(2): CD004879.
- Jit, M., J. Bilcke, et al. (2009). "The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe." Vaccine **27**(44): 6121-8.
- Jõgiste A, V. J., Järviste A (2005). "Läkakõha tõrje tulemusi." Eesti Arst **84**(1): 31-35.

- Kaplan, S. L., W. J. Barson, et al. (2010). "Serotype 19A Is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children." *Pediatrics* **125**(3): 429-36.
- Kerbo, N., I. Donchenko, et al. (2005). "Tickborne encephalitis epidemiology in Estonia, 1950-2004." *Euro Surveill* **10**(6): E050630 7.
- Kerbo, N., I. Donchenko, et al. (2005). "Tickborne encephalitis outbreak in Estonia linked to raw goat milk, May-June 2005." *Euro Surveill* **10**(6): E050623 2.
- Khatami, A. and A. J. Pollard (2010). "The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines." *Expert Rev Vaccines* **9**(3): 285-98.
- Koivula, I., M. Sten, et al. (1994). "Risk factors for pneumonia in the elderly." *Am J Med* **96**(4): 313-20.
- Koutsky, L. A. and D. M. Harper (2006). "Chapter 13: Current findings from prophylactic HPV vaccine trials." *Vaccine* **24 Suppl 3**: S3/114-21.
- Kunz, C. (2003). "TBE vaccination and the Austrian experience." *Vaccine* **21 Suppl 1**: S50-5.
- Kunze, U., L. Asokliene, et al. (2004). "Tick-borne encephalitis in childhood--consensus 2004." *Wien Med Wochenschr* **154**(9-10): 242-5.
- Li, W. C., T. Z. Wu, et al. (2009). "Boostrix: a reduced-dose acellular pertussis vaccine for use in adolescents and adults." *Expert Rev Vaccines* **8**(10): 1317-27.
- Lindquist, L. and O. Vapalahti (2008). "Tick-borne encephalitis." *Lancet* **371**(9627): 1861-71.
- Logar, M., M. Arnez, et al. (2000). "Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults." *Infection* **28**(2): 74-7.
- Lutsar, I., I. Anca, et al. (2009). "Epidemiological characteristics of pertussis in Estonia, Lithuania, Romania, the Czech Republic, Poland and Turkey-1945 to 2005." *Eur J Pediatr* **168**(4): 407-15.
- Madhi, S. A., N. A. Cunliffe, et al. (2010). "Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants." *N Engl J Med* **362**(4): 289-98.
- Manzoli, L., F. Schioppa, et al. (2007). "The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality." *Pediatr Infect Dis J* **26**(2): 97-106.
- Matthijnsens, J., J. Bilcke, et al. (2009). "Rotavirus disease and vaccination: impact on genotype diversity." *Future Microbiol* **4**: 1303-16.
- Mereckiene, J., S. Cotter, et al. (2008). "National seasonal influenza vaccination survey in Europe, 2008." *Euro Surveill* **13**(43).
- Metsvaht, T., Lutsar, I., Tamm, E. (2009). "Meningokokiline infektsioon lastel ja täiskasvanutel." *Eesti Arst* **88**(1): 28-39.
- Mrukowicz, J., H. Szajewska, et al. (2008). "Options for the prevention of rotavirus disease other than vaccination." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **46 Suppl 2**: S32-7.
- Negri, E., C. Colombo, et al. (2005). "Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis." *Vaccine* **23**(22): 2851-61.
- Neuzil, K. M., W. D. Dupont, et al. (2001). "Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience." *Pediatr Infect Dis J* **20**(8): 733-40.
- Newall, A. T., P. Beutels, et al. (2007). "The cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Australia." *Vaccine* **25**(52): 8851-60.
- Nohynek, H., H. Salo, et al. (2009). "Finland introduces rotavirus vaccine into the national vaccination programme in September 2009." *Euro Surveill* **14**(35).
- O'Ryan, M. L., G. Hermosilla, et al. (2009). "Rotavirus vaccines for the developing world." *Curr Opin Infect Dis* **22**(5): 483-9.
- Offit, P. A., J. Quarles, et al. (2002). "Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system?" *Pediatrics* **109**(1): 124-9.

- Paget, W. J., C. Balderston, et al. (2010). "Assessing the burden of paediatric influenza in Europe: the European Paediatric Influenza Analysis (EPIA) project." Eur J Pediatr **169**(8): 997-1008.
- Parashar, U. D., A. Burton, et al. (2009). "Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004." J Infect Dis **200 Suppl 1**: S9-S15.
- Patel, M. M., P. Haber, et al. (2009). "Intussusception and rotavirus vaccination: a review of the available evidence." Expert Rev Vaccines **8**(11): 1555-64.
- Plentz, A., W. Jilg, et al. (2009). "Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in adults 5 years after booster vaccination with Encepur Adults." Vaccine **27**(6): 853-6.
- Pollard, A. J. (2004). "Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy." Pediatr Infect Dis J **23**(12 Suppl): S274-9.
- Prymula, R. (2006). "[Present view of conjugated pneumococcus vaccines]." Klin Mikrobiol Infekc Lek **12**(3): 98-102.
- Prymula, R., P. Peeters, et al. (2006). "Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study." Lancet **367**(9512): 740-8.
- Reichert, T. A., N. Sugaya, et al. (2001). "The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza." N Engl J Med **344**(12): 889-96.
- Reinert, R. R. (2009). "The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*." Clin Microbiol Infect **15 Suppl 3**: 7-11.
- Rendi-Wagner, P., M. Paulke-Korinek, et al. (2007). "Impact of a pertussis booster vaccination program in adolescents and adults on the epidemiology of pertussis in Austria." Pediatr Infect Dis J **26**(9): 806-10.
- Rendi-Wagner, P., O. Zent, et al. (2006). "Persistence of antibodies after vaccination against tick-borne encephalitis." Int J Med Microbiol **296 Suppl 40**: 202-7.
- Rheingans, R. D., L. Antil, et al. (2009). "Economic costs of rotavirus gastroenteritis and cost-effectiveness of vaccination in developing countries." J Infect Dis **200 Suppl 1**: S16-27.
- Rheingans, R. D., D. Constenla, et al. (2007). "Potential cost-effectiveness of vaccination for rotavirus gastroenteritis in eight Latin American and Caribbean countries." Rev Panam Salud Publica **21**(4): 205-16.
- Ritzwoller, D. P., C. B. Bridges, et al. (2005). "Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses." Pediatrics **116**(1): 153-9.
- Robbins, J. B., R. Austrian, et al. (1983). "Considerations for formulating the second-generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups." J Infect Dis **148**(6): 1136-59.
- Rodgers, G. L., G. Mercado, et al. (2009). "Comment on "Serotypes and susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from children in Mexico"." Salud Publica Mex **51**(1): 4.
- Rodrigo, C., N. Salman, et al. (2010). "Recommendations for rotavirus vaccination: A worldwide perspective." Vaccine **28**(31): 5100-5108.
- Rose, M. and S. Zielen (2009). "Impact of infant immunization programs with pneumococcal conjugate vaccine in Europe." Expert Rev Vaccines **8**(10): 1351-64.
- Rozenbaum, M. H., E. A. Sanders, et al. (2010). "Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines." Bmj **340**: c2509.

- Ruiz-Palacios, G. M., I. Perez-Schael, et al. (2006). "Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis." N Engl J Med **354**(1): 11-22.
- Schmolck, H., E. Maritz, et al. (2005). "Neurologic, neuropsychologic, and electroencephalographic findings after European tick-borne encephalitis in children." J Child Neurol **20**(6): 500-8.
- Shapiro, E. D., A. T. Berg, et al. (1991). "The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine." N Engl J Med **325**(21): 1453-60.
- Shapiro, E. D. and J. D. Clemens (1984). "A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections." Ann Intern Med **101**(3): 325-30.
- Sims, R. V., W. C. Steinmann, et al. (1988). "The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly." Ann Intern Med **108**(5): 653-7.
- Soares-Weiser, K., H. Macle hose, et al. (2010). "Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use." Cochrane Database Syst Rev **5**: CD008521.
- Soriano-Gabarro, M., J. Mrukowicz, et al. (2006). "Burden of rotavirus disease in European Union countries." Pediatr Infect Dis J **25**(1 Suppl): S7-S11.
- Stephens, D. S., B. Greenwood, et al. (2007). "Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*." Lancet **369**(9580): 2196-210.
- Stephens, D. S., S. M. Zughair, et al. (2005). "Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment." Lancet **365**(9462): 855-63.
- Suss, J., O. Kahl, et al. (2010). "Tick-borne encephalitis in the age of general mobility." Wien Med Wochenschr **160**(3-4): 94-100.
- Zangwill, K. M. and R. B. Belshe (2004). "Safety and efficacy of trivalent inactivated influenza vaccine in young children: a summary for the new era of routine vaccination." Pediatr Infect Dis J **23**(3): 189-97.
- Zomer, T. P., Y. T. van Duynhoven, et al. (2008). "Assessing the introduction of universal rotavirus vaccination in the Netherlands." Vaccine **26**(29-30): 3757-64.
- Tamm, E., Mägi, D., Pruudel, K., Vainomäe, L., Moosar, L., Kirss, K., Zilmer, K., Torm, S., Närska, M., Pütsepp, A., Nurm, E., Pruunsild, K., Jänes, A., Lutsar, I. (2009). "The burden of rotavirus gastroenteritis in children presenting to the tertiary –care hospitals in Estonia." Poster presentation in 27th ESPID Annual Meeting, Brussels, Belgium.
- Tamm, E., P. Naaber, et al. (2007). "Antimicrobial susceptibility and serogroup/serotype distribution of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* in healthy Estonian children in 1999-2003." Clin Microbiol Infect **13**(8): 824-6.
- Techakehakij, W. and R. D. Feldman (2008). "Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review." Vaccine **26**(49): 6258-65.
- Techasaensiri, C., A. F. Messina, et al. (2010). "Epidemiology and evolution of invasive pneumococcal disease caused by multidrug resistant serotypes of 19A in the 8 years after implementation of pneumococcal conjugate vaccine immunization in Dallas, Texas." Pediatr Infect Dis J **29**(4): 294-300.
- Torm, S., S. Meriste, et al. (2005). "Pertussis outbreak in a basic school in Estonia: description, contributing factors and vaccine effectiveness." Scand J Infect Dis **37**(9): 664-8.
- Tozzi, A. E., E. Pandolfi, et al. (2007). "Comparison of pertussis surveillance systems in Europe." Vaccine **25**(2): 291-7.
- Trotter, C. L. and M. E. Ramsay (2007). "Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccines." FEMS Microbiol Rev **31**(1): 101-7.

- Uudelepp M, T. E., Torm S, Zilmer K, Urbsoo K, Lutsar I. (2008). Oral presentation in 26th ESPID Annual Meeting, Graz, Austria.
- Uuskula, A., M. Kals, et al. (2010). "Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Estonia." BMC Infect Dis **10**: 63.
- van der Aa, M. A., E. Pukkala, et al. (2008). "Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands." Int J Cancer **122**(8): 1854-8.
- van Heerbeek, N., M. Straetemans, et al. (2006). "Effect of combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination on recurrent otitis media with effusion." Pediatrics **117**(3): 603-8.
- van Kempen, M. J., J. S. Vermeiren, et al. (2006). "Pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media: a therapeutic alternative?" Int J Pediatr Otorhinolaryngol **70**(2): 275-85.
- Wang, F. T., T. C. Mast, et al. (2010). "Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States." Pediatrics **125**(2): e208-13.
- Weinberger, B., M. Keller, et al. (2010). "Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis vaccinees aged 50-90 years." Vaccine **28**(20): 3511-5.
- Vesikari, T. (2008). "Rotavirus vaccines." Scand J Infect Dis: 1-5.
- Vesikari, T., A. Karvonen, et al. (2009). "Sustained Efficacy of the Pentavalent Rotavirus Vaccine, RV5, up to 3.1 Years Following the Last Dose of Vaccine." Pediatr Infect Dis J.
- Vesikari, T., D. O. Matson, et al. (2006). "Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine." N Engl J Med **354**(1): 23-33.
- Weycker, D., J. Edelsberg, et al. (2005). "Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza." Vaccine **23**(10): 1284-93.
- WHO (2007). "Rotavirus vaccines." Wkly Epidemiol Rec **82**(32): 285-95.
- Widdowson, M. A., M. I. Meltzer, et al. (2007). "Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States." Pediatrics **119**(4): 684-97.
- Widdowson, M. A., D. Steele, et al. (2009). "Global rotavirus surveillance: determining the need and measuring the impact of rotavirus vaccines." J Infect Dis **200** Suppl 1: S1-8.
- Vila-Corcoles, A., O. Ochoa-Gondar, et al. (2006). "Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study." Clin Infect Dis **43**(7): 860-8.
- Wittermann, C., E. Petri, et al. (2009). "Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in children 5 years after first booster vaccination with Encepur Children." Vaccine **27**(10): 1585-8.