

# Kolektívna imunita – mýty a fakty (náhľad článku)

©2011-2012 Mgr. Peter Tuhársky  
Iniciatíva pre uvedenie si rizík očkovania, o.z.  
[rizikaockovania.sk](http://rizikaockovania.sk)

Upozornenie: Tento informatívny materiál je vyjadrením názoru autora a nesmie sa považovať za lekárske odporúčanie. Rozhodnutia týkajúce sa zdravia konzultujte so svojim lekárom.

## Abstrakt

Hypotéza o tom, že zaočkovanie väčšiny obyvateľstva zabráni šíreniu ochorenia, sa často používa na zdôvodnenie povinného očkovania. V článku sa pokúsime na základe publikovaného vedeckého výskumu a ďalších dostupných informácií analyzovať skutočné možnosti jednotlivých povinných vakcín v zabezpečení kolektívnej imunity. V druhej časti sa pozrieme na etickú stránku problematiky.

## Obsah

|  |    |
|--|----|
| 1. Vedecká opodstatnenosť.....         | 1  |
| 1.1. Tuberkulóza.....                  | 1  |
| 1.2. Záškrt.....                       | 2  |
| 1.3. Tetanus.....                      | 2  |
| 1.4. Čierny kašeľ.....                 | 2  |
| 1.5. Polio.....                        | 8  |
| 1.6. Osýpky.....                       | 14 |
| 1.7. Pokračovanie nabudúce.....        | 17 |
| 2. Etické problémy.....                | 17 |
| 2.1. História etických súvislostí..... | 18 |
| 3. Záver.....                          | 19 |
| 4. Zdroje.....                         | 19 |

## 1. Vedecká opodstatnenosť

Hypotéza o kolektívnej imunite vznikla na základe pozorovania imunity vznikajúcej po prekonaní prirodzeného ochorenia a optimisticky bola vztiahnutá aj na očkovanie. Je však takýto myšlienkový krok opodstatnený? Môže očkovanie navodiť kolektívnu imunitu?

Odpooveď nie je priamočiara priaznivá. Kým prekonanie ochorenia vyvoláva efektívnu a zvyčajne celoživotnú imunitu, očkovanie vyvoláva zvyčajne len nedokonalú, jednostrannú imunitnú reakciu – tvorbu protilátok, ktoré sú zvyčajne typovo obmedzené (IgG a IgE) a niekedy aj menšej kvality než po prekonaní prirodzeného ochorenia a vydržia len niekoľko rokov po očko-

vaní. Samotné protilátky nezaručujú imunitu voči ochoreniu a už vôbec nie voči nakazeniu či šíreniu nákazy, ako si pri jednotlivých vakcínach ukážeme.

Okrem dočasnej a obmedzenej imunity po očkovaní musíme počítať aj s nedokonalou účinnosťou vakcíny: časť očkovaných si nevyvinie žiadnu, alebo len veľmi slabú reakciu. Nazývajú sa "non-responders" čiže "neodpovedajúci" a tvoria rôzny podiel u jednotlivých vakcín, typicky však 5-15%.

Nový pojem "zakukľovanie" prezentuje hypotézu, že očkovaním blízkych príbuzných je možné chrániť zraniteľné deti. Ide teda opäť o variantu hypotézy kolektívnej imunity. Napriek "módnosti" pojmu a jeho propagácii úradmi, na podporu tejto hypotézy chýbajú vedecké dôkazy.<sup>[293]</sup>

Podme teda vyhodnotiť efektívnosť jednotlivých vakcín pre hypotézu kolektívnej imunity.

### 1.1. Tuberkulóza

Podľa viacerých kontrolovaných štúdií, BCG vakcína proti tuberkulóze nedokáže vyvolať imunitu voči ochoreniu.<sup>[7-10]</sup> Tento poznatok je plne v súlade s ďalšími poznatkami:

1. Ani samotné prekonanie ochorenia na TBC nezanecháva imunitu.
2. Na zvládnutie tuberkulóznej infekcie je potrebná reakcia bunkovej zložky imunity (Th1), ktorá závisí najmä od aktuálneho stavu "zdravia" a nie od niekdajšieho "tréningu" očkovacou BCG infekciou.

Kožné testy senzitivity, ktoré sa desaťročia v rámci vedecky nepodloženej tradície používali ako meradlo ochranného účinku vakcíny, sa ukázali ako absolútne nevyhovujúce.<sup>[18][12-13]</sup> BCG vakcína proti tuberkulóze sa napriek vyššie uvedeným faktom stále používa v niektorých (najmä rozvojových) krajinách z toho dôvodu, lebo sa verí, že ak dôjde k nakazeniu očkovaného, tak vakcína na 75-86% zabráni ťažkým formám TBC

(meningeálnej/miliárnej),<sup>[16-17]</sup> hoci pri nízkom výskyte týchto komplikácií výsledky štúdií nie sú celkom jednoznačné.<sup>[12][15]</sup> Ak existuje nejaký ochranný účinok, postupne slabne a po 10 rokoch od očkovania sa odhaduje už len na úrovni 14%.<sup>[14]</sup> Swaminathan to zhrnul nasledovne: “Hoci je zrejme, že vakcína neposkytuje žiadnu ochranu proti dospelým formám ochorenia, jej (ne)účinnosť proti detskej TBC, najmä ťažkým formám, nie je tak jasne preukázaná. Vďaka tejto pochybnosti môže byť vakcína stále súčasťou mnohých národných očkovacích programov.”<sup>[4]</sup>

V každom prípade, ťažké formy TBC, ktorým údajne vakcína bráni, bývajú relatívne málo infekčné, kým medzi najnákazlivejšie patria práve tie ľahké (napr. plúčne), ktorým vakcína zabrániť nevie.<sup>[16-17]</sup>

Proti správnosti konceptu kolektívnej imunity v súvislosti s touto vakcínou svedčí aj fakt, že na nakazenie TBC je potrebná opakovaná dlhodobá expozícia. Navzdory populárnym domnienkam, TBC sa neprenáša náhodným zakašľaním v autobuse, ale skôr dlhodobým pobytom pri nakazenej osobe napr. na pracovisku alebo v domácnosti; riziko infekcie je 50% v prípade, že človek pracuje 8 hodín denne po dobu pol roka s nakazeným s aktívnou infekciou v jednej miestnosti, alebo ak je s nakazeným 24h denne po dobu 2 mesiace.<sup>[21]</sup> Okruh potenciálnych prenášačov ochorenia teda pozostáva z pomerne úzkeho okruhu ľudí a kontrola ochorenia by mala pozostávať z vyhľadania a vyliečenia konkrétnych prenášačov, k čomu legislatíva poskytuje aj možnosť uplatnenia tvrdých opatrení, akým je napríklad vynútená ústavná liečba.

**Záver:** Keďže vakcína nebráni nakazeniu a teda ani nákazlivosti, z hľadiska kolektívnej imunity je nepoužiteľná. Tento fakt je odbornej verejnosti dlhodobo známy.<sup>[10-12]</sup>

## 1.2. Záškrt

Vakcína proti záškrtu je toxoidová; účinná zložka pozostáva z oslabeného toxínu (čiže toxoidu) ktorý produkujú toxické kmene baktérie *Corynebacterium diphtheriae*, adsorbovaného na hliníkový nosič. Klinickým cieľom vakcíny je vytvorenie protilátok proti tomuto špecifickému toxínu, ktorý ináč pri ochorení na záškrt spôsobuje vážne srdcové a neurologické komplikácie. Účelom očkovania je zabrániť ťažkým komplikáciám ochorenia resp. zmierniť jeho priebeh.

Predpokladaný význam vakcíny sa vzťahuje len na očkovaného človeka. Vakcína nevyvoláva imunitu voči samotným baktériám, ktoré spôsobujú ochorenie na záškrt. Aj v prípade, že človek po očkovaní nadobudne hladinu protilátok, ktorá sa odhaduje ako ochranná, stále sa môže nakaziť baktériami záškrtu, môže ochoriť na záškrt, a môže šíriť ochorenie rovnako, ako človek neočkovaný.<sup>[103][106]</sup> Tieto fakty sú našim úradom známe.<sup>[22]</sup>

**Záver:** Keďže vakcína z princípu nemôže ochrániť pred nakazením a nosičstvom nákazy, nemá ani žiadny význam v koncepte kolektívnej imunity.

## 1.3. Tetanus

Tetanus je ochorenie spôsobené výlučne toxínmi, ktoré produkuje baktéria *Clostridium tetani* za určitých podmienok v anaeróbnom prostredí, predovšetkým ak je ňou infikovaná hlboká, špinavá, zle okysličená, málo krvácajúca rana. Baktérie samé osebe sú prakticky neškodné, avšak ich toxín spôsobuje silné kŕče svalstva. Vakcína pozostáva z oslabeného toxínu (toxoidu) adsorbovaného zvyčajne na hliníkový nosič.

Účelom vakcíny je produkcia protilátok proti toxínu, ktoré by v prípade infekcie teoreticky mali neutralizovať toxín skôr, než sa naviaže na synapsie neurónov. Vakcína nemôže zabrániť infekcii a ani nosičstvu baktérie, ktorá môže osídľovať ústnu dutinu či tráviaci trakt.<sup>[88]</sup> Spóry *C tetani* sa nachádzajú takmer všade – najmä v úrodnej pôde a zvieracom truse, preto žiadna vakcína nikdy nemôže zabezpečiť kolektívnu imunitu. Okrem toho, tetanus nie je v pravom zmysle nákazlivý – ochorenie sa nešíri kvapôčkovou infekciou apod, ale poranením.

**Záver:** Vakcína nebráni šíreniu ochorenia, nemôže obmedziť cirkuláciu baktérie a ochorenie nie je v pravom zmysle nákazlivé. Vakcína je v koncepte kolektívnej imunity nepoužiteľná.

## 1.4. Čierny kašeľ

Vakcína proti čiernemu kašľu je vo svojej podstate toxoidová, podobne ako vakcína proti záškrtu a tetanu. Mohli by sme diskusiu o kolektívnej imunitě ihneď ukončiť, ale vakcína proti čiernemu kašľu vo svojej celulárnej verzii obsahovala aj celé zabitú baktérie, a v acelulárnej verzii obsahuje filamentózne pertusový hemaglutinín a pertaktín<sup>[73]</sup> – bielkoviny uľahčujúce prichytenie baktérie na bunky sliznice,<sup>[23-24]</sup> takže očkovanie by teoreticky mohlo ovplyvniť aj intenzitu infekcie ako takej. Aby sme vyhodnotili skutočné možnosti vakcíny, budeme sa ňou zaoberať podrobnejšie.

### Účinnosť vakcíny

Vakcína bola plošne nasadená na základe pomerne slabých dôkazov o účinnosti,<sup>[27]</sup> a na Slovensku dokonca bez centrálného sledovania dôležitých epidemiologických parametrov.<sup>[28]</sup> Zrejme práve vďaka tomu sa mohla zakoreniť predstava, že vakcína zabezpečila ústup čierneho kašľa. Fakty však rozprávajú celkom odlišný príbeh.

V prvom rade, štatistiky úmrtnosti na čierny kašeľ ukazujú, že drvivá väčšina ústupu nastala vo vyspelých krajinách desaťročia pred zavedením plošného

očkovaní.<sup>[29-34]</sup> Napriek neúplnosti slovenských štatistík sa aj tu dá vypozorovať obdobný trend.<sup>[28]</sup>

V druhom rade, vakcína pri svojich parametroch nemohla významne ovplyvniť ani zvyškový výskyt čierneho kašľa v celkovej populácii. Toto tvrdenie si podrobnejšie preukážeme.

Desaťročia po plošnom zavedení celulórneho vakcíny sa všeobecne verilo, že veľmi účinne chráni proti čiernemu kašľu, hoci časť odbornej verejnosti považovala dôkazy za nedostatočné.<sup>[27]</sup> Postupne sa nahromadili dôkazy o jej závažných nežiaducich účinkoch, najmä neurologických, a v 70. rokoch dospelo znepokojenie odbornej i laickej verejnosti do bodu, keď už prestali byť akceptovateľné.<sup>[36-47]</sup> Táto situácia viedla k urýchlenému zavedeniu acelulórneho vakcíny, ktorá mala byť bezpečnejšia.

Pri tejto príležitosti boli v 80.-90. rokoch vykonané klinické skúšky s cieľom porovnať novú acelulórnú vakcínu so starou celulórnou, ktorej účinnosť sa ešte v roku 1988 odhadovala na 63-91%. Rozsiahle placebom kontrolované štúdie však priniesli veľmi prekvapivé výsledky: u starej celulórneho vakcíny, považovanej po desaťročia za „vítaza nad čiernym kašľom“, vyšla účinnosť voči klinickému ochoreniu len 28,5-48,3%, priemerne 39%.<sup>[51-52][54][136]</sup> Štúdie s voľnejším návrhom uvádzali veľmi rôznu účinnosť 45-97%.<sup>[50][53]</sup>

Acelulórne vakcíny sa stali ešte komplikovanejšou otázkou. Keďže na rozdiel od celulórných vakcín už nebolo možné zachovať celé bunky a všetky ich potenciálne antigény, výrobcovia orientovali vakcíny proti konkrétnym antigénovým zložkám ochorenia (najmä proti toxínu). Nepodarilo sa však nájsť jeden konkrétny antigén, ktorý by vyvolával odolnosť voči ochoreniu;<sup>[292]</sup> postupne sa ukázalo, že čím viac hlavných komponentov vakcína obsahovala, tým bola účinnejšia. Toto samozrejme zodpovedá zložitosti a rozmanitosti pertussis toxínov, útočiacich na rozličné systémy tela, zložitosti baktérie *B pertussis*, ako aj zložitosti imunitnej odpovede, potrebnej na zvládnutie ochorenia.

Jednokomponentová acelulórná vakcína dosiahla bodový odhad ochrannej účinnosti 54%, dvojkomponentová 58,9-64%. Ochranný účinok voči 30-dňovému potvrdenému čiernemu kašľu bol 79 a 80%-82%. Tieto výsledky viedli švédskym výskumníkom k názoru, že je ešte menej účinná než celobunková.<sup>[50-60]</sup> Výsledky ďalšej štúdie boli ešte horšie: 42,4%.<sup>[136]</sup>

U novších viackomponentových acelulórných vakcín, kontrolované štúdie uviedli účinnosť 71-85,2%, priemerne 79%. Je zaujímavé, že výsledky vakcín z pohľadu tvorby protilátok boli podstatne lepšie (cca 95%), čo opäť potvrdzuje, že samotné protilátky ešte neznamenajú ochranu pred ochorením – medzi protilátkami a ochranou sa nepreukázala priama korelácia, čo v roku 1997 priznali aj americké úrady. Protilátkové štúdie teda slúžia len na značne obmedzené vzájomné porovnávanie vakcín, a nie ako indikátor spoľahlivosti

ochrany.<sup>[48-61][134][136]</sup> Skúma sa úloha jednotlivých protilátok v ochrane, k čomu sa ešte vrátíme.<sup>[101-102][134][136]</sup>

Cherry, jeden z najvýznamnejších odborníkov na čierny kašľ, spolu s kolektívom analyzovali štúdie efektívnosti vakcín. Dospeli k názoru, že všetky doterajšie štúdie sú skreslené predpojatou a že skutočná efektívnosť je podstatne nižšia než sa predpokladá.<sup>[3]</sup>

### Podiel chránenej populácie

Ďalším krokom k vyhodnoteniu efektívnosti vakcíny je zistenie podielu populácie, ktorá je vďaka očkovaniam reálne chránená proti ochoreniu. Korobeinikov *et al* takto definovali *efektívnu zaočkovanosť* a odhadli, že napriek vysokej zaočkovanosti na Novom Zélande je zrejme nižšia než 50% a možno dokonca len 33%.<sup>[2]</sup> Ich závery môžeme považovať za veľmi optimistické.

Pri hodnotení celkovej účinnosti očkovaní musíme vychádzať z údajov o celulórneho vakcíne, pretože sa na Slovensku používala plošne až do roku 2008. Z klinických skúšok vyplýva, že chránených bolo cca 28,5-48,3%, priemerne 39% z očkovaného obyvateľstva. Už tento údaj je podstatne nižší, než sa označuje za potrebné pokrytie pre akúkoľvek kolektívnu imunitu.

Musíme tiež brať do úvahy, že zavedenie plošného očkovaní v roku 1958 na Slovensku sa týkalo detí. Trvalo roky, kým bola zaočkovaná aspoň nadpolovičná väčšina populácie. Počas tohto obdobia, väčšina populácie nebola ani hypoteticky „chránená“ očkovaním. Žiaľ, RÚVZ nemá štatistiky o vývoji zaočkovanosti populácie, takže tento faktor nevieme presne vyčíslit'.<sup>[28]</sup>

### Trvanie účinku

Uvedené výsledky (28,5-48,3%, priemerne 39%) dosahovali vakcíny v časovom horizonte zvyčajne len rádovo niekoľko mesiacov, nanajvýš 2 roky. Talianska štúdia síce sledovala obdobie až 6 rokov, ale týkala sa acelulórneho vakcíny a mala menej spoľahlivý návrh. Môžeme predpokladať, že v dlhodobejšom časovom horizonte by účinnosť vakcíny ešte klesla.

Už v 50. rokoch sa predpokladalo, že vakcína proti čiernemu kašľu môže účinkovať "viac než 2 roky".<sup>[1]</sup> Wearing & Rohani skonštatovali, že dĺžka účinku vakcíny je kľúčovým parametrom pre kolektívnu imunitu, avšak je zatiaľ málo objasnená; podľa ich odhadu, prirodzená imunita trvá u väčšiny ľudí najmenej 30 rokov, pravdepodobne však doživotne (hoci cca 10% populácie stratí imunitu už do 10 rokov), kým imunita z očkovaní je podstatne kratšia, čo predstavuje veľký problém pri snahe o kontrolu ochorenia očkovaním.<sup>[292]</sup> V súčasnosti prevláda odborný konsenzus, že protilátky po očkovaní u väčšiny detí pravdepodobne vymiznú do 5-6 rokov po poslednej dávke vakcíny, hoci niektoré štúdie zaznamenali odlišné výsledky v oboch smeroch.<sup>[63-71][292][294]</sup>

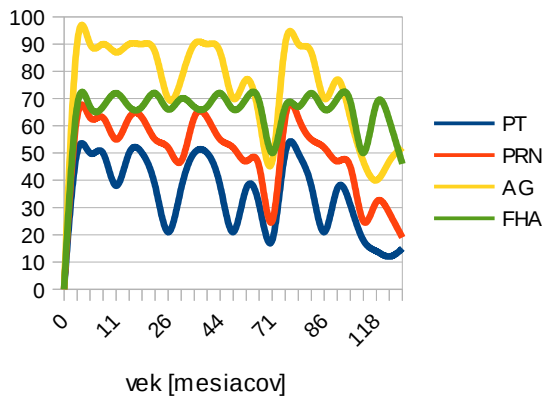
Keďže na Slovensku dostávali deti posledné preočkovanie proti čiernemu kašľu v 6. roku života, približne

do 12 rokov veku môžeme považovať imunitu už za málo pravdepodobnú. Dospelí sa proti čiernemu kašľu plošne nepreočkovávali. Pri priemernej dĺžke života 70 rokov to znamená, že z dlhodobého priemeru len 17% populácie bolo v ochrannom období vakcíny. 83% populácie chránených nebolo. Kvôli priemernej účinnosti celulórneho vakcíny 39%, chránených mohlo byť približne 6,6% populácie v prípade, že by ochrana bola konštantná počas celých 12 rokov.

Takto to však nie je, hladina protilátok klesá postupne, a nie skokovo v deň 12. narodenín. Koeficient klesania ochrany sa pokúsime aspoň zjednodušene odhadnúť podľa štúdie Grimpel *et al* podľa protilátok voči PT, PRN, AG a FHA, ktoré prinášajú ako-tak konzistentné a vyhodnotiteľné výsledky.

**Graf: Úbytok protilátok u detí do 12r po jednotlivých preočkovaniach, zrekonštruovaný podľa údajov Grimpel *et al*<sup>[67]</sup>**

Miera detekcie protilátok v populácii [%]



Autori štúdie uvádzajú, že spontánny nárast hladiny protilátok v niektorých obdobiach neočkovania je spôsobený pravdepodobne kontaktom s ochorením.

Štúdia skúmala podiel detegovateľných protilátok v detskej populácii v rôznych časových odstupoch od ostatného preočkovania. Na Slovensku deti dostávajú dávky vakcíny v približne 3, 6 a 12 mesiacoch veku. Započítať treba aj dávku vakcíny v 3 rokoch, ktorú deti dostávali do roku 2008. Posledné preočkovanie sa robilo v 6. roku života. Preočkovanie v 13 rokoch sa zaviedlo až v roku 2010, takže ho do výpočtu nezahrnieme. Aby sme výpočet zjednodušili, uvažujme lineárny pokles, ktorý realitu vystihuje celkom dobre. V takom prípade, vážený priemerný podiel detí, ktoré majú v čase od 0 do 12 rokov veku detegovateľné protilátky, je na úrovni 77% z maxima, aké môže vakcína dosiahnuť (zodpovedajúceho obdobiu do 3 mesiacov po očkova-

ni). Takže po započítaní poklesu protilátok v čase po očkovaní, tých predpokladaných 6,6% populácie v pásme efektívnosti a dĺžky účinku vakcíny sa zmenší na 5,1%.

Pozorný čitateľ si zaiste všimol, že týmto výpočtom sme vlastne dali do vzťahu úmernosti reálnu účinnosť vakcíny voči merateľnému poklesu protilátok, čo je samozrejme veľké zjednodušenie, pretože medzi hladinou protilátok a ochranou proti čiernemu kašľu zatiaľ nebola preukázaná korelácia – nebola stanovená taká hladina protilátok, ktorá by korelovala s imunitou voči ochoreniu, inými slovami, protilátky ešte neznamenajú imunitu,<sup>[24][27][63][134]</sup> čo ostatne vidno aj z výsledkov vyššie uvedených štúdií, kde väčšina vakcín dosahovala až 95% účinnosť v tvorbe protilátok, ale reálna účinnosť v predchádzaní klinickému ochoreniu bola značne pod touto hladinou. Tento fakt však zároveň hovorí skôr ešte viac v neprospech vakcíny, pretože ak vakcína nedokáže zabezpečiť ani svoj základný klinický cieľ – hladinu protilátok, ťažko predpokladať, že zabezpečí ochranu pred ochorením.

### Vplyv vakcíny na šírenie ochorenia

Účinnosť vakcíny v prevencii ochorenia je dôležitým ukazovateľom, ktorý naznačuje aj jej teoretické maximum v hypotetickej prevencii jeho šírenia; v prípadoch, kedy vakcína nezabránila klinickému ochoreniu, nemohla zabrániť ani nákazlivosti, pretože táto je najvyššia už v katarálnom štádiu, ktoré nastáva ešte pred typickým paroxyzmálnym štádiom. Treba si totiž uvedomiť, že klinické štúdie porovnávali výskyt čierneho kašľa podľa prípadovej definície, ktorej základom bol práve dlhotrvajúci kašeľ, až následne bola diagnóza laboratórne potvrdzovaná. Lenže odhaduje sa, že väčšina prípadov infekcií baktériami čierneho kašľa prebieha atypicky alebo subklinicky. Schopnosť vakcíny skutočne predísť ochoreniu je teda pravdepodobne ešte omnoho nižšia než vykazovaný úbytok prípadov typického čierneho kašľa, a môže byť vlastne do väčšej či menšej miery iluzórna.

Je v podstate možné, že účinok vakcíny spočíva skôr v modulácii ochorenia, takže priebeh je miernejší alebo atypický, a preto unikne podozreniu na pertussis a tým pádom aj laboratórnym skúškam. Očkovanie teda v skutočnosti ani nemuselo znížiť reálny výskyt ochorenia, ale len pozmeniť jeho obraz tak, aby unikol prípadovej definícii. Ako si ukážeme, táto hypotéza je potvrdzovaná výskumom.

### Kolektívna antiimunita?

Po sérii ochorení detí v Izraeli, Srugo *et al* hodnotili prípady čierneho kašľa z pohľadu šírenia a zistili, že najčastejšími prenášačmi sú očkovaní členovia rodiny – adolescenti a dospelí, ktorí majú atypický alebo subklinický priebeh čierneho kašľa. V štúdiu sa jednalo o celulórnú vakcínu, je teda relevantná, lebo takáto

vakcína sa na Slovensku používala plošne až do roku 2008 a väčšina populácie je zaočkovaná práve ňou. Autori konštatujú, že vakcína len chráni pred klinickým ochorením, nie pred nakazením a pred nákazlivosťou. Dokonca podporuje šírenie ochorenia na zraniteľné dojčatá, pretože mierna forma ochorenia u rodinných príslušníkov nevzbudzuje potrebnú opatrnosť a izoláciu.<sup>[60]</sup> Tieto závery sú potvrdené alebo pripúšťané ďalšími štúdiami,<sup>[76-84][292][294]</sup> ako aj každoročnou realitou, kedy vyhodnotenie epidémií ako aj ročných štatistík chorobnosti na čierny kašel so železnou pravidelnosťou ukazujú, že až 80% chorých so známym očkovacím statusom bolo plne očkovaných.<sup>[68][65][74-75][295][28]</sup>

Prinajmenšom je jasné, že napriek veľmi vysokej zaočkovanosti, vakcína za vyše 50 rokov plošného používania neprerušila cirkuláciu baktérie v populácii. U veľkého podielu očkovaných ľudí (až 6-30%) sa dajú preukázať protilátky, ktoré svedčia o nedávnej infekcii, dokonca aj opakovanej. *B pertussis* je napriek očkovaniu stále veľmi rozšírená baktéria.<sup>[35][67][75-84][294]</sup>

### Vysvetlenie možných mechanizmov

Prirodzená imunita voči čiernemu kašľu, ktorá vzniká po prekonaní ochorenia, je doživotná. Jej podstata stále nie je celkom objasnená, ale spočíva v spolupráci bunkovej a humorálnej imunity. Jej dômyselnosť ešte viac vynikne keď si priblížime zložitú aktivitu pôvodcu ochorenia.

Baktérie *B pertussis* sú nepohyblivé – pri infekcii sa prichytia na sliznici, v čom im pomáhajú bielkoviny pertaktín [PRN] a filamentózne hemaglutinín [FHA], zotrávajú na mieste, nemajú tendenciu rozširovať sa do hlbších tkanív. Ich obrana voči imunitnému systému spočíva v produkcii toxínov; pertussis toxín [PT] inhibuje presun neutrofilov do dýchacích ciest a systémovo poškodzuje imunitné funkcie, adenylát-cyklázový toxín [ACT] blokuje fagocytózu, tracheálny cytotoxín [TCT] likviduje riasinky ktoré by ináč odsunuli baktérie z dýchacích ciest, atď.<sup>[101][134][292][301-303][326]</sup> Tieto toxíny sú pre prežitie baktérie kľúčové; bez nich by imunitný systém dokázal zlikvidovať aj masívnu infekciu do 2 dní. Ich kombinované použitie dokáže baktérii zabezpečiť prežitie pri rôznorodých scenároch infekcie. Funkcie jednotlivých toxínov boli donedávna vcelku nepreskúmané, čo sa samozrejme odrazilo aj na rozpačitej účinnosti súčasných vakcín.<sup>[301]</sup>

PT je systémovo pôsobiaci toxín, ktorý poškodzuje imunitné funkcie - spôsobuje lymfocytózu, bráni chemotaxii neutrofilov atď. PT má len malý vplyv na celkové trvanie infekcie a hoci na organizmus pôsobí od začiatku a zrejme je dôležitý v úvodnej fáze infekcie, miera jeho vplyvu sa paradoxne najviac prejavuje ku koncu infekcie. Pri slabšej úvodnej dávke mikróbov, PT predlžuje infekciu z 25-30 na približne 40 dní a umožňuje väčšie rozmnoženie baktérií, avšak pri väčších úvodných dávkach sa jeho vplyv na trvanie i virulenciu

vytráca. Dá sa teda povedať, že PT umožňuje baktérii úspešnú infekciu aj v prípadoch, kedy ju odštartovala len malá dávka invadujúcich mikróbov. PT je však hlavným faktorom úmrtnosti čierneho kašľa,<sup>[301][326]</sup> jednak kvôli imunopresívnym účinkom, čo podporuje vznik sekundárnych infekcií, jednak pre jeho neurotoxicitu. Zneškodnenie PT má teda síce len malý potenciál ovplyvniť nákazlivosť, avšak môže zmierniť priebeh ochorenia, a najmä zabrániť smrteľným komplikáciám. Toto je zároveň vysvetlením pre skutočne pozorované schopnosti vakcín, ale aj pre ich obmedzenia.

Detailné informácie o praktickom efekte vakcínových protilátok priniesli Weingart *et al*; skúmali vplyv preočkovania acelulárnou vakcínou, obsahujúcou antigény PT, PRN a FHA, na baktericídnu aktivitu séra u 6 dospelých. Dvaja mali nedávnu históriu ochorenia alebo kontaktu s ním, ale aj ostatné vzorky už pred preočkovaním vykazovali istú mieru aktivity, čo autori pripisujú niekdajšiemu kontaktu. Po očkovaní mali všetci vysoké hladiny protilátok, avšak dvaja s najvyššími hladinami mali po očkovaní napodiv menšiu baktericídnu aktivitu séra než pred očkovaním!

Prvým skúmaným mechanizmom bola komplemento-sprostredkovaná lýza (CML), ktorá tvorí významný obranný prvok slizníc voči bakteriálnej infekcii. Lenže PRN-protilátky z očkovania nemajú v tomto smere žiadny pozitívny vplyv, pretože baktérie sa im bránia produkciou proteínu BrkA; proti tomu súčasné vakcíny neposkytujú ochranu a nové sú len v štádiu experimentov.<sup>[101][320-322]</sup> U dvoch z Weingartových pacientov preočkovanie ešte znížilo aktivitu CML a ako funkčný sa tento spôsob likvidácie baktérií ukázal len u tých dvoch pacientov, ktorí mali záznam nedávneho ochorenia alebo kontaktu, čiže mali rozvinutú prirodzenú imunitnú odpoveď. Už predtým bolo preukázané, že najúčinnšie pre CML sú protilátky typu G3, pričom ak vakcína vytvára menej účinné typy protilátok, môžu práveže prekážať v likvidácii baktérií.<sup>[101]</sup>

Druhým dôležitým mechanizmom je opsonizácia (označenie) baktérií pre fagocytózu (pohltie bielymi krvinkami). FHA-protilátky z očkovania síce spôsobujú dobrú priľnavosť neutrofilov k baktériám, ale mieru fagocytózy pozitívne neovplyvnili (u jedného pacienta dokonca negatívne). Baktérie totiž produkujú ACT, ktorým blokujú spúšťací signál fagocytózy, a tak zostávajú neutrofilmi nedotknuté; ani proti tomuto súčasné vakcíny nevedia chrániť.<sup>[101]</sup>

Keďže teda FHA ako vakcínový antigén v praxi zlyhá ako faktor opsonizácie pre fagocytózu, znamená to, že sám osebe je zbytočný. Samotné protilátky voči FHA totiž nemôžu ovplyvniť priebeh infekcie, pretože samotná produkcia FHA nie je pre baktérie v tomto smere podstatným faktorom.<sup>[301][326]</sup>

Celkovým výsledkom štúdie Weingart *et al* je, že vakcína nezlepšuje schopnosť organizmu likvidovať baktérie, ba môže ju ešte zhoršiť.

## Potenciál zlepšenia?

Napriek tomuto neradostnému záveru, situácia by mohla na druhý pohľad vyzerat' mierne optimisticky. Ved' dôvodom nezariadenia ACT do acelulárnych vakcín bolo, že sa ho dlho nedarilo izolovať.<sup>[301]</sup> To síce opäť dokresľuje, ako produkcia vakcíny predbehla vedecké poznanie; okolnosti a význam antigénov sa začali odkrývať až od roku 1982.<sup>[301-304]</sup> Ale v súčasnosti je problém izolácie dávno vyriešený, takže sme len krok od omnoho účinnejšej vakcíny?

Možno, ale ani ACT nie je dlho očakávaným všeliakom na dosiaľ rozpačitú účinnosť vakcín. Otvára sa niekoľko otázok.

ACT sa prejavuje ako významný faktor pre kolonizáciu len pri malej infekčnej dávke baktérií; v takejto situácii by odstránenie ACT znamenalo skrátenie infekcie na len 10 dní namiesto bežných 40. Avšak pri väčšej infekčnej dávke sa situácia obracia - infekcia trvá dlhšie pri absencii ACT! Možným vysvetlením je, že baktérie sa dokážu ukryť v bunkách hostiteľa, kde môžu prežívať dlhé obdobia;<sup>[301]</sup> ale produkcia ACT vedie k otrave hostiteľskej bunky a tým aj k demaskovaniu baktérie. Z hľadiska vakcíny by však v takomto prípade nemal hroziť obdobný nepriaznivý vplyv ACT protilátok, pretože nepôsobia vnútri buniek a nemali by mať preto maskovací efekt. Avšak zatiaľ ide len o teórie, nutný je ďalší výskum mechanizmov, ktoré sa tu uplatňujú.

Praktickým problémom pre výrobu vakcíny je, že varianta ACT sa vyskytuje aj v bežnom metabolizme organizmu pri produkcii cAMP,<sup>[296]</sup> takže ťažko predvídať, aké dopady by mohlo mať zaradenie antigénu ACT do vakcín. Aj tu je nutný podrobný výskum.

Ďalším zásadným problémom je principiálne obmedzenie vakcín zapríčinené hliníkovými adjuvantmi. Pri obrane organizmu sú dôležité slizničné protilátky typu IgA, ktoré špecificky bránia prichyteniu baktérií a patria k prvej obrannej línii proti infekcii. Protilátky IgM zase slúžia na likvidáciu baktérií do času, kým sa dostatočne rozbehne výroba sérových protilátok IgG. Očkovanie však provokuje tvorbu alergických protilátok IgE, ktoré nemôžu zabrániť infekcii, a sérových protilátok IgG. Toto môže mať ďalekosiahle následky pre pokusy o vylepšenie vakcín.

Podľa výskumu Kirimanjeswara *et al*, cirkulujúce protilátky IgG z očkovania sú síce prospešné pre zvládnutie infekcie, ale infekcii ako takej nebránia, a imunitnú odozvu podporujú až s oneskorením jedného týždňa (u myši; u človeka by to mohlo byť aj viac). Nástup imunitnej odozvy je zároveň pomalší u očkovaných než u neočkovaných. Treba brať do úvahy, že imunitná odpoveď u myši sa líši oproti ľudskej,<sup>[5][101]</sup> avšak celkovo je tento výsledok plne v súlade s vyššie uvedenými poznatkami o funkciách PT.

Lenže kým PT je systémový toxín a jeho neutralizáciu preto môžu zabezpečiť sérové protilátky IgG, ACT je lokálne pôsobiaci toxín, ktorý chráni vyslovene len

konkrétnu baktériu, ktorá ho produkuje - zabráni fagocytóze a otrávi makrofágy, ktoré sa o ňu pokúšajú.<sup>[303]</sup> Na to, aby mohli protilátky zasiahnuť voči ACT, museli by pôsobiť priamo na sliznici v mieste infekcie, v tesnej blízkosti baktérie. Je dosť otáznave, do akej miery môžu túto úlohu plniť protilátky IgG, ktorých pôsobiskom je predovšetkým krvný obeh. Aj keby sa teda ACT zaradil k vakcínovým antigénom, jeho reálny vplyv sa ešte len ukáže.

## Dopady očkovania

Dostupné štúdie vysvetľujú, prečo protilátky z očkovania súčasnými vakcínami z princípu pravdepodobne nemôžu zabrániť infekcii baktériou čierneho kašľa, teda nemôžu zabrániť nakazeniu ani znížiť infekčnosť chorého; ba naopak, môžu spočiatku zvyšovať šancu infekcie na úspech. Jediný ich potenciálny kladný vplyv zrejme spočíva v zmiernení priebehu ochorenia u očkovaného, a to najmä vďaka potláčaniu aktivity bakteriálneho toxínu (PT), a miernemu sťaženiu prichytenia baktérií k sliznici.<sup>[5][24][27][63][84][88][101][48][102][134-136][301-304]</sup>

Čoraz zreteľnejšie sa ukazuje, že vakcínami nie sme schopní vyvolať takú účinnú, komplexnú a trvalú imunitnú odozvu, akú vyvinie imunitný systém pri prirodzenej likvidácii infekcie. Tým však problém nekončí - výskumy odhaľujú stále nové a nečakané, aj negatívne vplyvy vakcíny na imunitný systém. Cherry postuloval pojem "prvotný antigénový hriech" - vakcína donúti imunitný systém reagovať na antigény určitým spôsobom, ktorý pretrváva v imunitnej pamäti, a pri neskoršom kontakte s týmito antigénmi má tendenciu reagovať podobne, pričom si menej všima iné antigény - takže pri stretnutí so skutočným čiernym kašľom očkované deti vykazujú menšiu odozvu na prítomnosť tých antigénov, ktoré neboli súčasťou vakcíny (napríklad ACT), než neočkované deti.<sup>[296]</sup> To má samozrejme negatívny dopad na rýchlosť likvidácie baktérií.<sup>[101][134][301-303]</sup> Ďalšie štúdie potvrdili túto teóriu a autori žiadali zmeny v acelulárnych vakcínach.<sup>[299]</sup>

*B paraptussis* sú baktérie príbuzné s *B pertussis* a spôsobujú ochorenie, ktoré je bez laboratórnych vyšetrení nerozoznatelné od čierneho kašľa. Long *et al* skúmali vplyv acelulárnej vakcíny proti čiernemu kašľu a zistili, že očkované myši vykazujú po infekcii pľúc 40-násobne vyšší počet baktérií *B paraptussis* než neočkované. Pôvodne autori uvažovali o možnosti, že očkovanie jednoducho vytvorilo konkurenčnú výhodu pre *B paraptussis*, avšak táto hypotéza sa nepotvrdila a skutočný mechanizmus pravdepodobne súvisí jednak s "prvotným antigénovým hriechom", a jednak s celkovou deformáciou reakcie imunitného systému očkovaním - pre účinnú obranu slizníc voči *B paraptussis* i iným baktériám je potrebná silná zápalová reakcia Th1 imunity s rýchlym zásahom neutrofilov, avšak očkovanie posúva imunitný systém k reakcii Th2, spočívajúcej

v produkcii protilátok, čo bráni efektívnej obrane a umožňuje baktériám úspešnú infekciu.<sup>[297][298]</sup>

Tieto poznatky ukazujú, že očkovanie nielenže nemusí znížiť cirkuláciu cieľového mikroorganizmu (*B pertussis*), ale môže ešte aj zvýšiť cirkuláciu celkom iných mikroorganizmov a tým zvyšovať šírenie iných ochorení.

Už počas švédskej klinickej štúdie acelulárnej vakcíny v roku 1988 nečakane umreli 4 deti na ťažké infekcie (zápaly pľúc a meningitídy) v krátkej časovej súvislosti po očkovaní. Výskumníci pripustili, že súvislosť medzi očkovaním a oslabením imunity voči baktériám (v tomto prípade najmä *Haemophilus Influenzae B* a *Neisseria B*) sa nedá dokázať ani vyvrátiť.<sup>[317]</sup>

### Experiment: preočkovania adolescentov a dospelých

Viacerí autori reagovali na zistenia o živej cirkulácii baktérie v populácii a ohrozovaní detí očkovanými súrodencami odporúčaním, aby sa imunita adolescentov a dospelých posilňovala ďalšími preočkovaniami. Rovnakú argumentáciu používal úrad verejného zdravotníctva a ministerstvo zdravotníctva v roku 2010 pri pretláčaní preočkovania do povinného očkovacieho kalendára vo veku 13 rokov.<sup>[318]</sup> Ďalším krokom bude zrejme pridruženie vakcíny proti čiernemu kašľu k pravidelnému očkovaniu dospelých proti tetanu raz za 15 rokov, ktoré bolo len nedávno rozšírené o preočkovanie proti záškrtu. Pokým sa tak stane, výrobcovia vakcín svoj marketing sústreďujú práve na posolstvo (ktoré sa dá vnímať aj ako hra na city), aby dospeli očkovaním seba chránili deti vo svojom okolí. To je logické – ťažko by presvedčili dospelých, aby sa vo vlastnom záujme očkovali proti čiernemu kašľu, keď čierny kašeľ u dospelých býva prevažne mierne ochorenie vo forme dlhšie trvajúceho dráždivého pokašliavania.

Reklamný leták na vakcínu Boostrix (GSK) v revízii 3/2010 uvádza nasledovné tvrdenie: “*Boostrix – očkovaním dospelých chráni nielen ich zdravie, ale aj neočkované alebo čiastočne očkované dojčatá*”. Čitateľ by zaiste predpokladal, že takéto sebavedomé tvrdenie musí byť podložené pevnými vedeckými dôkazmi. Leták sa v tomto bode odvoláva na 2 články. Čitateľ ich preštudovaním zistí, že ide len o prehľadové články a nie o výsledky nejakého kontrolovaného experimentu.

Prvý článok (Rothstein, 2005)<sup>[62]</sup> hovorí o tom, aké je dôležité zlepšiť kontrolu čierneho kašľa, a uvádza, že vhodným spôsobom je očkovanie dospelých. Keďže necituje žiadny dôkaz ani referenciu, dá sa to považovať skôr za túžobné želanie.

Druhý článok (Forsyth, 2005)<sup>[63]</sup> predstavuje výstupy zo stretnutia 37 odborníkov zo 17 krajín, ktorí diskutovali o ďalších možnostiach boja s čiernym kašľom. Hlavným a v podstate jediným uvažovaným opatrením je tu opäť očkovanie a zvažuje sa niekoľko variant. Článok je hodnotný svojím otvoreným pomenovaním

problémov súvisiacich s navrhovanými opatreniami. Tieto problémy sa dajú zhrnúť nasledovne:

- neexistujú dostatočné údaje o dĺžke trvania účinku preočkovania u dospelých ale väčšina schém bude pravdepodobne nechávať veľké nechránené obdobia
- neexistujú údaje o bezpečnosti tak početného preočkovania
- neexistujú dôkazy o tom, že by preočkovanie bránilo šíreniu ochorenia, napr. že by očkovanie dospelých chránilo deti pred nákazou!

Vzniká tu viacero otázok: Prečo výrobca cituje štúdiu, ktorá v podstate spochybňuje jeho tvrdenie? A ako vôbec môže výrobca propagovať vakcínu pomocou tak slabo podloženého tvrdenia? A to práve v bode, od ktorého pravdepodobne závisí jej predaj?

Tieto okolnosti sú zaujímavé aj z ďalšieho dôvodu; v praxi sa na väčšine štúdií o ktorejkoľvek vakcíne spolupodieľa nejakým spôsobom jej výrobca, zvyčajne ju financuje a poskytuje svojich zamestnancov (tento konflikt záujmov je dôvodom, prečo treba k takýmto štúdiám pristupovať veľmi obozretne). Výrobca má teda najlepší prehľad o akomkoľvek výskume, ktorý sa okolo vakcíny odohral. Ak výrobca použil na podporu svojho tvrdenia tak slabé argumenty (2 prehľadové články s vecným obsahom v rovine “čo by bolo keby”), potom to nasvedčuje, že žiadny skutočne vedecký dôkaz zrejme neexistuje, alebo prinajmenšom neexistoval v čase publikovania letáku.

Pozrime sa teraz podrobnejšie na úradné i marketingové odporúčania preočkovať pravidelne dospelých. Zjavne sú plne závislé na hypotéze kolektívnej imunity a spočívajú na dvoch predpokladoch:

1, že šírenie ochorenia zaočkovanými je zapríčinené len vyprchanou imunitou, a že teda preočkovaním je možné navodiť imunitu v takej forme, že zabráni nielen klinickému ochoreniu, ale aj samotnej nákaze. Lenže (a Forsyth *et al* to hovoria celkom jasne): neexistuje dôkaz o tom, že by tento predpoklad bol správny.<sup>[63]</sup> Dodajme, že ďalšie predložené dôkazy ho vonkoncom nepodporujú.

2, že preočkovania zabezpečia takúto ochranu na dostatočne dlhú dobu, aby signifikantne prispeli k ochrane zraniteľnej populácie. Forsyth *et al*, a nielen oni, o tomto oprávnené pochybujú.<sup>[63]</sup> S týmto bodom sú totiž značné teoretické i praktické problémy.

V prvom rade sú obavy, aký dopad môže mať tak početné preočkovanie – doterajších 5 dávok do 13 rokov sa má rozšíriť o ďalšie pravidelné dávky v dospelosti. V prípade vakcíny proti tetanu totiž pričasté preočkovanie spôsobuje alergickú hypersenzitívnu reakciu typu III (Arthus). Keďže čierny kašeľ sa doteraz nikdy tak masívne nepreočkoval, nedá sa vylúčiť, že môže takisto spôsobiť nejaké závažné imunologické reakcie.

V druhom rade, a aj z vyššie uvedeného dôvodu, je značne nereálne, očakávať preočkovanie celej dospeljej populácie tak často, aby sa udržala čo najvyššia úroveň ochrany. Nevieme ani, ako často by bolo preočkovanie potrebné, ale dostupné výskumy naznačujú, že protilátky u adolescentov a dospelých ustupujú ešte rýchlejšie než u detí, podľa niektorých štúdií už do 6 mesiacov klesnú o 58%/39% a do 18 mesiacov až o 73%/56%. Do 2-9 rokov klesnú pod laboratórne merateľnú úroveň, do 4-13 rokov sú úplne nezistiteľné. Pri celulárnej vakcíne, už po 12 rokoch od plného zaočkovania môže byť zraniteľnosť populácie voči ochoreniu až 95%.<sup>[85-86][69]</sup>

Časté preočkovanie je navyše veľkou záťažou pre zdravotnícku sieť. Omnoho schodnejším spôsobom je len rozšíriť vakcínu podávanú pravidelne proti tetanu a záškrtu aj o zložku čierneho kašľa. Lenže 15-ročný interval je prídlhý a ponecháva veľké okno, v ktorom je akýkoľvek účinok vakcíny už nepravdepodobný. Väčšina populácie by tak stále bola "nechránená" (a musíme pripomenúť vážne dôvody domnievať sa, že ani najvyššia dosiahnuteľná zaočkovanosť nemusí ovplyvniť šírenie ochorenia žiaducim spôsobom, ba môže ho ovplyvniť spôsobom nežiaducim).

Očkovanie adolescentov a dospelých sa reálne dá odôvodniť len zmierňovaním priebehu ochorenia u očkovaných, čo však zvyčajne nie je potrebné a ochranný účinok je krátkodobý a neistý. Po stránke propagovanej ochrany malých detí môžeme očkovanie považovať za experiment, keďže, zdá sa, úplne chýbajú základné údaje a jasné dôkazy o efektívnosti vakcíny v tejto rovine použitia.

**Záver:** Účinok vakcíny je preukázaný v dvoch rovinách: tvorba protilátok a zníženie výskytu typického klinického ochorenia. Protilátky majú obmedzené trvanie na približne 5 rokov a samé osebe neznamenajú ochranu pred ochorením na čierny kašeľ, a vôbec nie pred samotnou infekciou. Vakcína znižuje výskyt klinických príznakov čierneho kašľa u očkovaných, toto však nemusí znamenať zníženie počtu prípadov ochorenia, ale môže ísť jednoducho o jeho únik pred diagnostikou vďaka atypickému priebehu, čo môže skôr prispievať k šíreniu ochorenia.

Neexistuje dôkaz, že by vakcína mohla zabrániť prenosu ochorenia a dostupné výskumy túto možnosť nepodporujú. Navyše, dlhodobá skúsenosť s jej používaním ukazuje, že vakcína nielenže neprerušila cirkuláciu baktérie, ale podiel jedincov chránených pred typickým klinickým ochorením je z pohľadu celkovej populácie zanedbateľný, približne na úrovni 5,1% alebo aj nižšej. Ak by aj hypoteticky existovala ochrana pred nakazením a nákazlivosťou, bola by zrejme ešte nižšia.

Z týchto dôvodov vakcína nielenže pravdepodobne nemá žiaduci vplyv na vytvorenie kolektívnej imunity, ale je dokonca možné, že jej vplyv je skôr negatívny.

## 1.5. Polio

### Klasifikácia

Poliomyelitída (polio) je vírusové ochorenie, ktoré zvyčajne (až u 95% chorých) prebehne subklinicky – bez akýchkoľvek príznakov alebo ťažkostí. Približne 4-8% chorých ho prekoná ako nešpecifickú ľahkú vírusovú infekciu podobnú nádche (tzv. *abortívne polio*). Približne 1-2% pacientov prekoná tzv. *neparalytické polio*, ktoré je charakterizované bolesťou hlavy, hyperestéziou alebo parestéziou či asymetrickou slabosťou končatín, stuhlosťou šije, zvyčajne 2 týždne po prekonaní úvodného ľahkého ochorenia. Diagnostikované býva ako "vírusová meningitída" a príznaky vymiznú do 2-10 dní, po ktorých nastáva úplné uzdravenie. Len malý zlomok ochorení prebehne ako *paralytické polio*; podiel paralytických ochorení ku celkovému počtu sa odhaduje na 1:50-1:1000, najčastejšie 1:200 (0,5%).<sup>[89]</sup> Z následkov paralytickej formy ochorenia sa polovica pacientov úplne uzdraví do 2 rokov, mnohým sa aspoň zlepši pohyblivosť, a len menšia časť ostane natrvalo postihnutá.<sup>[107-111][89]</sup> Úmrtnosť paralytických foriem je 2-5% u detí a 15-30% u dospelých a je spôsobená zlyhaním dýchania.<sup>[89]</sup> Ako uvidíme, tieto fakty sú dôležité pre hodnotenie historického vplyvu vakcíny.

### Dve vakcíny

Keď hovoríme o očkovaní proti poliomyelitíde, hovoríme v skutočnosti o dvoch diametrálne odlišných vakcínach. Ako uvidíme, tento fakt značne komplikuje hodnotenie vplyvu vakcíny na výskyt ochorenia a na hypotézu kolektívnej imunity.

Salkova inaktivovaná vakcína (IPV) sa podávala injekčne. Jej výroba spočívala v pomnožení vírusov na živých tkanivách (napr. opičích semenníkoch alebo obličkách) a inaktiváciou vírusov formaldehydom. Pridaný hliník plnil úlohu adjuvantu – donútil organizmus tvoriť protilátky voči neaktívnym vírusom. Tento princíp bol podobný ako pri starších toxoidových vakcínach, a keďže ide o veľmi odlišný proces oproti prirodzenému ochoreniu, reakcia organizmu je "umelá" – jednostranne zameraná len na produkciu protilátok, a účinnosť tejto vakcíny je len krátkodobá a obmedzená.

Sabinova atenuovaná (oslabená) živá vakcína sa podávala ústne vo forme kvapiek, preto sa nazýva aj ako *orálna polio vakcína* (OPV). Jej vývoj bol náročnejší – pomnožené vírusy boli len oslabené, ale stále aktívne. Očkovanie v podstate predstavovalo slabšiu verziu skutočného ochorenia, preto bol jeho účinok trvanlivejší a omnoho viac pripomínal odolnosť získanú prekonaním ochorenia.

### Politika vs medicína

Keďže polio sa predstavuje ako úspech očkovania, pozrieme sa podrobne na okolnosti, za akých sa tento

obraz úspechu vytváral, aby sme získali trochu zdravého odstupu medzi mýtmi a faktami a mohli sa nezaujaťe pozrieť na reálne možnosti vakcín.

Očkovacie programy polio vakcínou boli oslavované ako zázrak medicíny ešte pred ich spustením, a po ňom sa im prisudzovala hlavná zásluha na potlačení ochorenia, a deje sa tak dodnes. Ak ale vezmeme za príklad USA, krajinu ktorá vakcínu vyvinula, treba podotknúť, že úmrtnosť na poliomyelitídu klesala už pred zavedením očkovania.<sup>[29][103][327]</sup> Výpovede odborníkov pred vyšetrovacou komisiou Kongresu v roku 1962 dokonca odhalujú, že nasadenie očkovacích programov vyvolalo polio epidémiu, a to aj v štátoch, kde sa dovtedy polio nevyskytovalo. Iné štáty hlásili podstatný nárast chorobnosti: New York State a Connecticut 2×, Vermont 3×, Rhode Island a Wisconsin 5×, Massachusetts 6,4× apod. Vynálezca inaktivovanej vakcíny Jonas Salk vypovedal, že od roku 1961 boli všetky prípady polio spôsobené vakcínou.<sup>[90][92][259][327]</sup> Americké úrady to pripúšťajú od roku 1979.<sup>[104][327]</sup> Epidémie boli pritom často mimosezónne, kopírujú očkovacie kampane, čo potvrdzovalo vakcínovú príčinu.<sup>[94][258][97][100]</sup>

Správy o katastrofe sa začali objavovať už 13 dní po začatí kampane. Keďže na pompéznom štarte očkovacej kampane sa spolupodieľal prezident, hľadali sa riešenia, ako jeho, ako aj celý farmako-medický a mediálny komplex, ktorý sa až priveľmi angažoval v prospech vakcín, ušetriť “zlej publicity”. Úrady sa v tejto vypätej situácii vynašili a administratívnymi zmenami v roku 1956 zabezpečili papierový “úspech” vakcín nezávisle na jej reálnych výsledkoch. Reputácia vakcín sa však otriasala ďalej, očkovacie a distribučné plány zastavila Kanada a väčšina európskych krajín s výnimkou Dánska.<sup>[90][93][267][94][266][95-97]</sup> Západonemecký hlavný hygienik na základe podrobného vedeckého bádania oznámil, že vakcína prudko zvýšila počet prípadov polio v 10-12 štátoch USA i v Nemecku.<sup>[92][259][94][258][153][95][154]</sup> Chicago dokonca zaznamenalo najhoršiu epidémiu v histórii (podľa pôvodných kritérií).<sup>[93][264][150]</sup> Januárom 1957 bolo očkovanie zastavené aj v 17-tich štátoch USA.<sup>[90][327]</sup> Boli preto potrebné ďalšie zmeny. Čo sa teda v USA udialo?

#### **Zmenila sa definícia epidémie.**

- Predtým: chorobnosť 20 na 100 000
- Potom: 35 na 100 000.<sup>[91][93][267]</sup>

#### **Zmenila sa prípadová definícia ochorenia.**

- Predtým sa za paralytické polio považovalo, v súlade s kritériami WHO, keď pacient zaznamenal paralýzu trvajúcu aspoň 24 hodín. Nemusela sa objaviť reziduálna paralýza.<sup>[91][141][94][258][327]</sup>
- Po zmene kritérií v roku 1955, diagnózu “paralytické polio” dostalo len také ochorenie, kde paralýza trvala 30-60 dní, resp. sa preukázala reziduálna paralýza pri dvoch vyšetreniach, a to 10-20 a 50-70 dní od začiatku ochorenia. Tieto kritériá sa priblí-

žili kritériám z klinických skúšok v roku 1954.<sup>[91][94][258][327]</sup>

- Predtým sa diagnóza stanovovala len na základe klinických príznakov.
- Po zmenách, diagnóza vyžadovala laboratórne potvrdenie. Vzhľadom k tomu, že odbery mozgomiešneho moku mohli spôsobiť prienik vírusu z krvi do mozgu a spôsobiť najťažšiu formu ochorenia,<sup>[102]</sup> laboratórne vyšetrenia sa u ľahších prípadov často radšej ani nerobili a neboli už teda diagnostikované ako polio.
- Okrem toho, akýkoľvek prípad poliomyelitídy, ktorý nastal do 30 dní po očkovaní, sa označil za “preexistujúci”, inými slovami, pacient “musel byť nakazený už pred očkovaním”.<sup>[92][261][147]</sup>

Vzhľadom k základným informáciám z úvodu kapitoly, čitateľ iste poľahky rozpozna, že nové kritériá boli nastavené tak, že sa hlásila už len malá podmnožina prípadov ochorenia – paralytické polio. Takto bol škrtom pera vyrobený “ústup” poliomyelitídy, a alikvótne k tomu “vzrástol” počet prípadov “nešpecifickej” alebo “aseptickej meningitídy”.<sup>[90][92-100][327]</sup>

Popravde, zmena kritérií nebola vyslovene zlá, a zaiste viedla k vyššej presnosti diagnostiky; vďaka predošlým širokým kritériám sa predtým ako polio označovali aj iné meningitídy, napríklad spôsobené vírusom coxsackie B, echo 9 alebo enterovírusom 71. Avšak faktom tiež je, že zmena kritérií absolútne znemožňuje historické hodnotenie proklamovanej efektivity vakcín; po takejto zmene kritérií musel výskyt poliomyelitídy papierovo prudko klesnúť, a to celkom nezávisle od toho, či by sa vôbec použila nejaká vakcína alebo nie, a akú by mala účinnosť. Navyše, počet zaočkovaných detí bol príliš malý na to, aby sa akákoľvek vakcína, účinná či neúčinná, mohla výrazne podpísať na ústupe ochorenia.<sup>[100][327]</sup>

Ďalšie okolnosti, ktoré vplývali na zníženie počtu hlásení:

- Pred rokom 1954, ak lekár označil ochorenie za paralytické polio, robil tým pacientovi službu, pretože tým klesli poplatky za hospitalizáciu.<sup>[91][88][327]</sup>
- Pri zavedení plošného očkovania bola verejnosť masívne ubezpečovaná o účinnosti a bezpečnosti vakcín. Vnímala veľmi citlivo, keď očkovaný človek dostal polio, preto sa vynakladalo všemožné diagnostické úsilie, aby sa preukázalo, či v danom prípade skutočne šlo o polio. Pred rokom 1954 bola takto podrobná diagnostika nemyšliteľná.<sup>[91][89][94][255]</sup>
- Predpojatosť pritom viedla lekárov, aby u neočkovaných dávali diagnózu polio omnoho ochotnejšie než u očkovaných.<sup>[92][260]</sup>
- V máji 1955 sa v štatistikách chorobnosti zmenilo slovo “ohlásené” na “akceptované”. Znamenalo

to, že USPHS už nezaradil každý ohlásený prípad do štatistík, ale len ten, ktorý splnil stanovené kritériá. Tým sa nielen zdeformovali štatistiky, ale už len oddialením zaradenia prípadov do štatistík o niekoľko mesiacov sa znemožnilo aktuálne sledovanie dopadu (nežiaducich účinkov) vakcín nasadených v kampaniach v jednotlivých oblastiach.<sup>[100]s143</sup>

- Laboratórna diagnostika nebola štandardizovaná, čo viedlo k nepredvídateľným skresleniam.<sup>[92]s261</sup>

Ako vidíme, mnoho faktorov vplývalo na papierový ústup polio a to dokonca nezávisle od toho, či vakcína situáciu vôbec nejako zlepšovala. Dokonca, keby sme mali argument o “historickom ústupe” dotiahnuť do dôsledkov, mohli by sme pomocou neho dokázať aj pravý opak, a síce že vakcína zvýšila výskyt poliomyelitídy, pretože v rokoch 1958-9 počet prípadov stúpol, a v tom čase bolo zaočkovaných podstatne viac ľudí než v rokoch 1956-7.<sup>[92-100]</sup> Oproti roku 1957, v roku 1958 nastalo o 50 a v 1959 o 170% viac prípadov paralytickej formy ochorenia.<sup>[91]s86</sup>

### Účinnosť vakcíny. Salk vs Sabin

Pri hodnotení účinnosti čelíme zásadnému problému: rôzne populácie boli očkované rôznymi, zásadne odlišnými vakcínami. V určitých obdobiach sa plošne používala Salkova inaktivovaná vakcína (IPV), inokedy zase Sabinova živá oslabená vakcína (OPV). Znamená to však zároveň, že zlyhanie ktorejkoľvek z nich v ktoromkoľvek kritériu hypotézy kolektívnej imunity, znamená narušenie kolektívnej imunity ako takej, pretože neprístupne veľká časť populácie zostane nechránená.

Už od začiatku používania boli pochybnosti o **dĺžke trvania** ochrany Salkovej vakcíny. Nebolo jasné, či vôbec trvá dlhšie ako rok.<sup>[114]</sup> MPU písala: “*neexistujú dôkazy o akejkoľvek trvalej imunite*”.<sup>[119]</sup> Úrady neskôr nariadili preočkovávanie 4. a 5. dávkou,<sup>[115]</sup> avšak po 4 rokoch plošného očkovania a podaní 300 miliónov dávok vakcíny, v roku 1959 nastalo 6000 prípadov paralytickej poliomyelitídy, z toho 1000 bolo u osôb zaočkovaných 3 a viac dávkami vakcíny.<sup>[91]s84</sup>

Sabin a Salk zastávali protichodné názory ohľadom efektívneho očkovania. Sabin tvrdil, že Salkova IPV nezaručuje doživotnú imunitu a že ak jej účinok vyprchá do dospelosti, tak populácia dospelých začne byť ohrozovaná ochorením, ktoré je v dospelosti omnoho závažnejšie.<sup>[117]</sup> Toto napokon platí aj pre viaceré ďalšie vakcíny, ako si neskôr ukážeme. Štúdie preukázali, že protilátky pri IPV u mnohých očkovaných vyprchajú už do 5 rokov,<sup>[91]</sup> čo nijako neprekvapuje, keďže podobné zistenia sa neskôr preukázali aj u viacerých iných inaktivovaných vakcín.

Ďalším problémom, ktorý komplikuje hodnotenie účinnosti vakcíny, sú veľké rozdiely v **imunogénnosti** jednotlivých kmeňov vírusu, obsiahnutých vo vakcíne.<sup>[124]</sup> Kleinman zistil po 2 roky po sebe, že z detí, ktoré

dostali 3 a viac dávok vakcíny, do 18 mesiacov od poslednej dávky už vyše 50% nemalo protilátky proti kmeňom I a III a 20% proti kmeňu II; kmeň I pritom zodpovedá za 85 a kmeň III za 12% paralytickej prípadov.<sup>[91]s90;[142]</sup> (Problémy s menšou odozvou neskôr riešili výrobcovia zvýšením dávky antigénu pre problematické typy vírusu.)<sup>[159]</sup>

Cox tvrdil, že firma Lederle sa zriekla zámeru výroby inaktivovanej vakcíny preto, lebo “nebolo možné vyrobiť dobrú vakcínu” – musela by obsahovať aspoň 100 miliónov vírusových častíc, avšak iní výrobcovia sa nevedeli dostať cez 10-30 miliónov, a “dobrá” vakcína by teda musela byť 5-10× drahšia.<sup>[91]s90</sup> Výrobcovia údajne nerobili rutinné merania, ale náhodne sa zistilo, že počty vírusov sa v jednotlivých výrobných sériách značne líšia; u jedného výrobcu zistili vládni výskumníci z New Yorku až 600-násobné rozdiely v potencii vakcíny, iný výskum USPHS odhalil 60-násobné rozdiely. V roku 1957 vakcína najväčšieho výrobcu nespĺňala ani minimálne požiadavky potencie, a tak USPHS požiadavky zmiernil a zachránil vakcínu.<sup>[91]</sup>

Klinické skúšky, vrátane hlavných, ktoré mali preukázať efektívnosť vakcíny, boli nevídaných parametrov a vošli do histórie, avšak mali **štatistické nedostatky**, napríklad ako kontrolnú skupinu používali mierne odlišnú populáciu, a záviseli od diagnostiky, ktorá sa čoskoro ukázala ako nespoľahlivá, a sú dokorán otvorené pre chyby,<sup>[113][92]s260;[146]</sup> čo pripustil aj vedúci štúdie.<sup>[120]</sup> Preto proklamovaná účinnosť 72% voči paralytickým formám ochorenia u detí vo veku 8-9 rokov, ktoré hlásala výsledná tzv. Francisova správa, nebol spoľahlivý údaj; na schválenie vakcíny však boli ohromné tlaky, takže ju zástupcovia USPHS údajne schválil ešte pred prečítaním plného znenia správy.<sup>[91]</sup><sup>[94]s253;[95]</sup> Meier, významný štatistik, s Kaplanom spoluautor článku, ktorý zaznamenal neuveriteľných 30000 citácií, sa spolu s žurnálom *Science* pokúšal rozprúdiť debatu o vykonaní nových, konkluzívnejších skúšok, predovšetkým z pohľadu bezpečnosti,<sup>[121-122]</sup> ale narazil na hlboké mlčanie autorít. Kleinman ukázal, že ak sa pri návrhu štúdie nevezme do úvahy sezónnosť ochorenia, rozptyl výslednej účinnosti vakcíny môže byť nesmierne: 83 vs 24% pri 2 dávkach.<sup>[91]s89</sup> Lekár a štatistik Greenberg v roku 1960 v rámci panelu odborníkov skonštatoval, že podľa jeho výskumu, dostupné údaje o efektívnosti vakcíny boli zmanipulované (hlavne zo strany médií) v prospech vakcíny a že skutočná efektívnosť vakcíny, žiaľ, ostáva neznáma.<sup>[92-100]</sup> Brownlee označil 59% Francisovej správy za štatisticky neplatných kvôli absencii vhodnej kontrolnej skupiny, a zvyšných 41% za mierne predpojatých v prospech očkovaných.<sup>[92]s260;[146]</sup> Aj nemecká 400-stranová štúdia označila Francisovu správu za chybnú. Keďže IPV obsahovala kontaminujúci aktívny vírus, vyskytovali sa prípady, kedy ho očkovaní preniesli na neočkovaných, čo znamenalo šírenie choroby a paradoxne ešte viac

skresľovalo štúdie porovnávajúce výskyt u "očkovaných vs neočkovaných", v prospech vakcíny - vakcína bola v skutočnosti zodpovedná za mnoho prípadov polio u neočkovaných, no autority sa ani nepokúšali túto skutočnosť štatisticky skúmať.<sup>[92]s261:[147]95[154]96]</sup>

### Podrobnejšie o účinnosti inaktivovanej vakcíny

Veľmi podstatným zistením zostáva, že podľa výsledkov klinických skúšok, IPV bola **neúčinná v prevencii neparalytických foriem ochorenia**.<sup>[91][120]</sup> Vplyv vakcíny na šírenie ochorenia, dôležitý to údaj pre koncept kolektívnej imunity, sa nehodnotil, ale z vyššie uvedeného je zrejmé, že nakoľko vakcína nemôže zabrániť, aby sa človek nakazil a ochorel, tak nemôže zabrániť ani šíreniu ochorenia. Ratner k tomu konštatuje: *"treba rozlišovať infekciu od ochorenia ... pre pochopenie problému súčasnej vakcíny si musíte uvedomiť, že môžete dostať črevnú infekciu s ochorením alebo bez ochorenia ... protilátky z inaktivovanej vakcíny, cirkulujúce v plazme, nemôžu zabrániť infekcii ... nemôžu zabrániť nekontrolovateľnému množeniu vírusu v črevách, ani jeho prenikaniu do krvného obehu"*. Ochranný účinok vakcíny spočíva v schopnosti protilátok zmenšiť množstvo vírusu cirkulujúceho v krvi, čím sa môže predísť jeho prieniku do mozgu (kde by spôsobil opuch), a tým predísť paralytickej forme ochorenia.<sup>[91]s86</sup> Podľa niektorých štúdií, ak sa človek zaočkovaný IPV nakazí poliovírusom, tak má síce kratší priebeh ochorenia než nezaočkovaný, no v stolici stále vylučuje značné množstvo vírusu, hoci o čosi znížené oproti neočkovanému. Odolnosť voči infekcii mieme vzrástla až po booster dávkach vakcíny; prvá dávka nemala žiadny efekt a na infekciu stačila rovnako malá dávka vírusu ako u neočkovaného.<sup>[158][159]</sup>

Toto sú veľmi závažné poznatky – znamená to, že IPV principiálne nemôže zabrániť prenosu ochorenia, keďže práve množením vírusu na črevnej sliznici sa infikuje stolica, ktorá je zdrojom ďalšej nákazy. IPV môže prinajlepšom čiastočne znížiť infekčnosť.

Salk sa snažil obhájiť vakcínu pred kritikou za rýchly pokles protilátok, poukazujúc na to, že u očkovaných sa pri ďalšom kontakte s antigénom (napr. pri preočkovaní) omnoho rýchlejšie vytvoria protilátky než u ľudí, ktorí prišli s antigénom do styku prvýkrát. Na záver však sám konštatuje, že nie je známe, či tento efekt, alebo samotná prítomnosť protilátok, stačí na ochranu pred ochorením.<sup>[125]</sup>

### Živá vakcína

Pretože možnosti Salkovej inaktivovanej vakcíny v zabránení šíreniu ochorenia sú "prinajlepšom obmedzené", nádeje sa vkladali do oslabenej živej vakcíny (OPV), ktorá mala, vďaka mechanizmu obdobnému ako pri skutočnom ochorení, vyvolať aj odolnosť sliznice čriev voči infekcii poliovírusom, čo by mohlo mať

výraznejší vplyv na obmedzenie šírenia ochorenia.<sup>[91][126]</sup> Ako teda vyzerali jej výsledky?

V novej štúdií u detí vo veku do 6 rokov, zaočkovaných priemerne 2,8 dávkami OPV, sa protilátky proti typom vírusu 1, 2 a 3 preukázali u 73,4; 94,2; 68,3% detí v uvedenom poradí. Autori to považujú za "dobrú kolektívnu imunitu", napriek tomu, že iba 47,4% malo protilátky voči všetkým trom typom.<sup>[127]</sup> Protilátky však nemusia znamenať ochranu pred ochorením.<sup>[113]</sup> Ďalšie štúdie preukázali, že hoci sérové protilátkové titre boli u OPV zvyčajne zreteľne nižšie než u IPV, úroveň ochrany voči infekcii bola podstatne vyššia – na infekciu boli potrebné omnoho vyššie dávky vírusu než pri IPV, a aj v prípade, že k infekcii došlo, množstvo vylučovaného vírusu bolo podstatne nižšie. Tieto výsledky znamenali, že OPV vyvolávala odolnosť slizníc, čo IPV nedokázala, a opäť potvrdzujú, že sérové protilátky samé osebe nie sú meradlom odolnosti, čo opäť relativizuje merané parametre IPV.<sup>[159]</sup>

### SVPIPP, VAPP, VDPP

Problémom oboch typov vakcín bolo, že dokázali spôsobiť polio – jedna kvôli kontaminácii, druhá kvôli princípu činnosti.<sup>[104-106]</sup>

Keď sa problém preukázal pri IPV, najprv sa tvrdilo, že ide len o chybnú výrobnú sériu od firmy Cutter,<sup>[94]</sup> a médiá i prezident Eisenhower ubezpečovali verejnosť, že vakcíny iných výrobcov sú účinné a bezpečné.<sup>[95][98][99]</sup> Avšak podľa viacerých vedcov, v skutočnosti Salkova vakcína trpela týmto problémom vo všeobecnosti, z dôvodu veľkej odolnosti poliovírusov voči inaktivácii formaldehydom; tento proces nebol dokonalý a Salkova teória inaktivácie sa ukázala chybná. Wilson, vedúci hygienikov v Británii (PHS) doslova vyhlásil, *"nevidím žiadnu možnosť, ako by vôbec mohla akákoľvek vakcína, pripravená Salkovou metódou, zaručene bezpečná"* a Veldee zo SRI uviedol, že Salkovou metódou nie je možné vyrobiť vakcínu, ktorá by spĺňala požiadavky na bezpečnosť.<sup>[92]s255:[144]93s264-9:[95-97][155-157]:[327]</sup>

Shannon, vtedajší riaditeľ NIH, spomína na toto obdobie schladenia smelých vedeckých plánov takto:<sup>[98]s74</sup> *"Výsledná inaktivovaná vakcína, ktorá sa distribuovala a používala, vyžadovala zmenu výrobných metód a zmenu testov bezpečnosti [už] 3 týždne po tom, ako sa dostala do používania. Tieto zmeny žiadali redefinovanie základných konceptov, na ktorých sa zakladala tak inaktivácia ako aj bezpečnostné testy. Inými slovami, vývoj predbehol svoj vedecký základ a veľké množstvo ľudí, ktorí mali byť zaočkovaní, sa dostali do vážneho ohrozenia."* Ako ďalší príklad vymknutia sa vakcíny svojmu vedeckému základu, uvádza objavenie karcinogénneho vírusu SV40 až po niekoľkých mesiacoch masovej produkcie vakcíny. Dodajme, že podobne vírus SIV, ktorý je prakticky totožný s HIV.<sup>[327]</sup>

Aktívny poliovírus sa opakovane preukázal v rôznych výrobných sériách od rôznych výrobcov,<sup>[91]s87;[94]148</sup><sup>[149]100</sup> dvaja z nich kvôli tomu stiahli vakcínu z trhu.<sup>[97]</sup> Experimenty na zvieratách ukázali, že aktívny vírus aj v úplne zanedbateľnom množstve (rádovo jednotky vírusových častíc!) dokáže vyvolať ťažké ochorenie. Gard uvádzal, že vakcína v roku 1955 pravdepodobne vyvolala toľko prípadov polio ako predišla, prípady sa však utúlali. Keď zavedenie bezpečnostných testov odhalilo rozsah problému, produkcia vakcíny v Dánsku bola prerušená. V USA, podľa Chapmana, množstvo aktívneho vírusu vo vakcíne prekonal najhoršie obavy, čo viedlo k podozreniu, že inaktívovaný vírus sa dokáže reaktivovať. Úrady začali odporúčať, aby sa v rámci mesiaca po očkovaní nevykonávali tonsilektómie; keby bola vakcína úplne neaktívna, takéto opatrenie by nebolo potrebné; znamená to, že úrady vedeli, že vakcína obsahuje živý vírus.<sup>[92]s255-9;144</sup> Na zasadnutí kongresu 22.-23.7.1955 žiadali Enders a Stanley, laureáti Nobelovej ceny, okamžite stiahnutie vakcíny, a to aj kvôli používaniu nebezpečného vírusového kmeňa Mahoney. Neuspeli.<sup>[93]s265</sup> Úrady sa namiesto stiahnutia pokúšali potichu "vylepšiť vakcínu za chodu", až kým bola v roku 1961 uvedená Sabinova oslabená živá vakcína (OPV).<sup>[93]s265</sup>

Paradoxne, poznatok, že IPV v čase hlavných štúdií zrejme vždy obsahovala aj aktívny vírus, v podstate spochybňuje účinnosť IPV ako konceptu - nikto nevie, či akákoľvek úroveň ochrany touto vakcínou bola vôbec vyvolaná inaktívnym vírusom, alebo práve kontaminujúcim aktívnym vírusom. Niektorí vedci sa prikláňali skôr k druhej možnosti.<sup>[92]s260;[95]100</sup> Bolo by to aj v súlade s vyššie uvedeným tvrdením Coxa o nedostatočnom množstve inaktívovaného vírusu vo všetkých komerčne vyrábaných vakcínach tej doby; v takomto prípade by prítomnosť živého vírusu bola logickým vysvetlením, ako mohli vakcíny vykazovať nejakú účinnosť.

Ako odpoveď na problémy inaktívácie vírusu, k novembri 1955 mali už všetci výrobcovia zavedené zmeny výrobných procesov, napríklad prídavnú filtráciu, ktoré však zároveň znížili aj imunogénnosť a účinnosť vakcíny.<sup>[94]s255;151100</sup> Gard dokonca tvrdil, že tento proces vo výsledku neznamenal nič iné než zriadenie vakcíny, pretože sa odfiltrovali tak aktívne ako aj neaktívne vírusy. Weller, nositeľ Nobelovej ceny za výskum, ktorý umožnil vznik vakcíny, plne súhlasil.<sup>[92]s257</sup> Napriek filtrácii, aktívny vírus sa nepodarilo úplne odstrániť.<sup>[93]s265</sup>

Novšia filtrovaná vakcína bola teda pravdepodobne menej účinná než pôvodná verzia vakcíny, ktorá bola absolvovala slávne klinické testy, avšak ťažko povedať, o koľko.<sup>[91]s87;138;[94]s255</sup> Štúdia USPHS, ktorá tvrdila, že k oslabeniu vakcíny nedošlo,<sup>[139]</sup> bola metodologicky slabá, nemala ani kontrolnú skupinu.<sup>[91]s87;140</sup> Štúdia v Severnej Karolíne ukázala, že jedna dávka bola neúčinná a dve dávky znížili výskyt paralytickej formy

len o 60% u detí vo veku 5-9 rokov.<sup>[91]s88;140</sup> Izraelská štúdia tvrdila, že prídavná filtrácia znížila počet vírusových častíc 10-30 násobne.<sup>[91]</sup> Ratner glosuje, že nikdy sa nepodarilo dostať bezpečnosť aj účinnosť do jednej ampulky.<sup>[94]s255;95</sup> Oficiálne sa samozrejme žiadny problém nepriznal až do roku 1959, a nedôvera k vakcíne bola prelomená hrubou silou – zákonmi o povinnom očkovaní.<sup>[94]s256;152</sup>

Týmto obšírnym pojednaním sú zdokumentované **veľké rozdiely v bezpečnosti aj imunogénnosti** jednotlivých verzií Salkovej vakcíny (IPV). Len v USA boli v rámci dvoch podstatných rokov použité 3 verzie:

1. Verzia 1954, použitá v klinických skúškach. Bola konzervovaná thimerosalom, ktorý má virucídne účinky. Nie je známe, či a do akej miery vakcína obsahovala aktívne vírusy.
2. Verzia pred 27.5.1955, ktorá obsahovala aktívne vírusy. Bola preto nebezpečná (dokázala spôsobiť obrnu a šíriť aktívny vírus v populácii), ale paradoxne bola možno účinnejšia.
3. Verzia po 27.5.1955, ktorá už mohla mať pozmenené výrobné procesy (filtrácia...) a prísnejšie testy na obsah aktívneho vírusu. Bola preto o niečo bezpečnejšia, ale pravdepodobne aj menej účinná.

Vakcíny používané v iných krajinách mohli mať ďalšie odlišnosti vo výrobe, a snahy o zníženie obsahu aktívneho vírusu pravdepodobne postupne viedli k zníženiu ich účinnosti.<sup>[100]</sup>

Ďalšie nejednoznačnosti existovali kvôli otázke, kedy je očkovanie najúčinnnejšie. Pôvodná klinická štúdia uvádzala najvyššiu účinnosť v prevencii paralytickej poliomyelitídy u detí vo veku 8-9 rokov, ale postupne sa očkovanie presúvalo do nižších vekových kategórií, kde jeho účinnosť nebola tak podrobne skúmaná. V súčasnosti sa očkujú deti v prvom roku života (v 2.-3., 5.-6. a 11.-12. mesiaci). Do veku 6 mesiacov je však imunitná odozva voči IPV slabšia.<sup>[159]</sup>

**Živá vakcína** (OPV) zase neoddeliteľne spôsobovala, že očkovaný jedinec vylučoval v stolici aktívny vírus rovnako, ako je to u divokého ochorenia, v trvaní až 6 týždňov. Vážne ochorenie preto mohlo nastať nielen u očkovaného, ale aj u oslabených ľudí v jeho okolí. Diagnóza VAPP – *Vaccine associated paralytic polio* postupne počtom prevýšila prípady divokej obrny.

Napríklad v Rumunsku, pri prvej dávke OPV bolo riziko 1 ku 65000-95000 nezávisle od výrobcu. Spomedzi 93 prípadov VAPP za 8 rokov (1984-1992), približne polovica pripadla na očkovaných a polovica na blízke osoby, ktoré sa nakazili od očkovaných. Celkový výskyt VAPP bol v Rumunsku 1 prípad na 183000 dávok vakcíny, čo bolo 14× častejšie než v USA. Z toho vyplýva, že socioekonomický status má absolútny dopad na priebeh infekcie, a keď to platí pre vakcínový vírus, tak to zrejme platí aj pre divokú infekciu.<sup>[123]</sup>

Toto zistenie zároveň znamená, že aj v ústupe epidémií polio mohol zohrať hlavnú úlohu práve nárast životnej úrovne obyvateľstva. Krajiny, ktoré sú dodnes postihnuté epidémiami polio, sa vyznačujú veľmi nízkou životnou úrovňou. V Indii sa epidémie polio, vrátane tých spôsobených vakcínovým vírusom z očkovacích kampaní, vyskytujú práve v chudobnej oblasti Utar Pradesh, kde nie je vybudovaná kanalizácia, a práve v období dažďov, kedy dochádza ku kontaminácii vôd.<sup>[137]</sup> V Pakistane v roku 2011 bolo až 24% chorých aspoň 7× zaočkovaných; zlyhanie vakcíny pripisuje Bhutta podvýžive a deficitu vitamínu A,<sup>[300]</sup> z čoho však rovnako vyplýva, že odstránenie týchto dvoch problémov môže byť tým najpodstatnejším faktorom pre odstránenie problému polio, a nie očkovanie, na ktoré sa v záujme dosiaľ neúspešnej eradikácie minulo v Pakistane už \$7,86mld.

Fakt, že OPV šíri živý vírus, sa síce v určitom zmysle považuje za výhodu, lebo okolité osoby sú takto vystavované vírusu a mala by sa tým posilňovať ich imunita.<sup>[310][325]</sup> Avšak z iného uhla pohľadu to zároveň znamená, že vakcína je zároveň v protiklade voči cieľu kolektívnej imunity, čo je známou prekážkou v plánoch na eradikáciu.<sup>[133]</sup> Napríklad India čelí dileme, ako ďalej, pretože minulý rok zaznamenali už nulový výskyt divokej obrny, ale zároveň 100-180 prípadov vakcínovej obrny.<sup>[314][323]</sup> Aj WHO zatiaľ len hľadá schodnú stratégiu - pokusne prechádza v niektorých oblastiach chudobných krajín k používaniu IPV a sleduje vývoj.<sup>[158]</sup> Testujú sa aj kombinované režimy.

Parametre údajnej kolektívnej imunity vakcíny sú teda veľmi otáznе. Podľa odhadu z čias zrodu vakcíny, na ochránenie jedného človeka pred paralýzou je nutné zaočkovať 11000 ľudí, a v oblastiach bez epidémií možno až 50000.<sup>[118]</sup> To bolo v roku 1954 keď epidémie boli bežné. V súčasnej Európe sa pomer pohybuje na úrovni 1 ku niekoľko stovkám miliónov.

VAPP nemusí nastať v priamej časovej súvislosti s očkovaním. V zriedkavých prípadoch môže u očkovaného vzniknúť chronická infekcia, ktorá aj s mnohoročným oneskorením náhle prepukne v paralytické polio.<sup>[325]</sup> Nedá sa vylúčiť, že chronická infekcia je sprevádzaná neustálym šírením vírusu.

### Česko a Slovensko

V Československu sa v roku 1957 začalo očkovanie Salkovou IPV a zaočkovaných bolo 55,8% detí do 15 rokov tromi dávkami vakcíny (87% vo veku 1-7 a 40% vo veku 8-15 rokov). Podľa autorov vakcína "mala vplyv na ústup ochorenia", hoci z priloženého grafu to až tak zreteľné nie je, nakoľko ochorenie malo svoj vlastný epidemiologický vývoj, v ktorom sa nárast a pokles výskytu odvíjal v pravidelných intervaloch a nedá sa dokázať, či ostrý pokles bol spôsobený očkovaním alebo inými faktormi. Treba totiž brať do úvahy, že výskyt ochorenia bol nízky aj pred 2.

svetovou vojnou (bez použitia vakcíny) a počas vojny prudko narástol, čo opäť zvyrazňuje vplyv socioekonomických faktorov, ktoré takisto mohli hrať najvýznamnejší vplyv aj v období zavedenia vakcíny, ktoré bolo zároveň obdobím povojnového nárastu životnej úrovne. Čo sa týka trvanlivosti ochrany OPV, ktorou sa začalo očkovať v roku 1960 v rámci masovej kampane, v ktorej bolo zaočkovaných 93% detí, rok po očkovaní boli protilátky proti všetkým trom typom vírusu prítomné už len u 78% testovaných detí, najmä kvôli poklesu protilátok u typu 3 o 18,4%. Pri typoch 1 a 2 boli detegované u 93 a 96% detí.<sup>[128-132]</sup>

Ako už vieme, poliovírus sa šíri okrem iného fekálno-orálnou cestou. Od roku 1970 preto prebiehali každoročné odbery vzoriek z kanalizácie, a niekoľkokrát bola zistená prítomnosť vakcínového vírusu. Stalo sa tak aj v roku 2003 vo Vrakuni, mestskej časti Bratislavy. V rámci ďalšieho šetrenia boli poliovírusy preukázané pri Skalici. Tieto odhalenia boli v európskom meradle škandalózne z toho dôvodu, že všetky zistené kmene vakcínových vírusov už boli nebezpečne zmutované - len veľmi málo sa líšili od divokých vírusov. Tieto zistenia mohli značiť, že vakcínový poliovírus (VDPV) sa vymkol z rúk, mutuje a mohol by sa začať nekontrolovateľne šíriť a spôsobovať skutočné epidémie ochorenia. Takéto "vakcínové epidémie" sa totiž vyskytli v mnohých krajinách (Bielorusko 1965-6, Kanada 1966-8, Egypt 1983-93, Španielsko 2000-1, Filipíny 2001, Madagaskar 2001-2, Haiti 2002, Nigéria 2005, Čína 2006).

V Skalici sa okamžite prestala používať OPV, avšak na Slovensku sa plošne povinne očkovala až do roku 2005, potom bola nahradená IPV, ktorá sa podáva v kombinovanej injekcii s ďalšími vakcínami.<sup>[160-165]</sup>

### Zhrnutie

Ústup poliomyelitídy po zavedení očkovania nie je hodnoverným dôkazom účinnosti vakcíny, pretože ho sprevádzalo množstvo manipulácií, nejasností a pôsobenie iných, možno nakoniec dôležitejších faktorov. Už pri úvodných obrovských štúdiách bolo vyhodnotenie účinnosti problematické o.i. kvôli relatívne malému výskytu ochorenia, a dnes je už prakticky nemožné.

Z týchto dôvodov, a kvôli výrobným zmenám, nepoznáme skutočnú účinnosť súčasných verzií IPV pri súčasných režimoch podávania, ktoré sa navyše líšia od pôvodných. Z dostupných údajov vyplýva, že akákoľvek je jej účinnosť, pravdepodobne je značne krátkodobá, takže potenciálne chránená je iba zanedbateľne malá časť populácie, aj to len v detskom veku, čo je absolútne nedostatočné pre hypotetickú kolektívnu imunitu. Navyše, vakcína aj počas svojej krátkej účinnosti chráni len pred ťažkými paralytickými komplikáciami, nie pred samotným ochorením a poskytuje len malú ochranu slizníc, takže nebráni nakazeniu a môže len čiastočne zmierniť intenzitu šírenia vírusu. V prípade,

že vakcína nebola dokonale inaktivovaná, môže mať presne opačný účinok - šírenie ochorenia kvôli kontaminácii aktívnym vírusom.

OPV má omnoho lepší potenciál pre trvanlivejšiu odolnosť a obmedzenie šírenia ochorenia vďaka odolnosti slizníc, avšak zároveň je problematická práve kvôli šíreniu vírusu po očkovaní, čím sa tento udržuje v cirkulácii. To síce posilňuje imunitu u tých, ktorí ju už majú, ale zároveň vedie k ochoreniam u citlivejších osôb a k epidémiám, čo je v protiklade voči kolektívnej imunitě, ktorá by údajne mala zabezpečiť ochranu slabých prostredníctvom zaočkovania väčšiny, a nie ohrozovanie slabých očkovaním väčšiny. Vakcína teda istým spôsobom pracuje za a istým proti kolektívnej imunitě. V súčasnosti neexistuje spoľahlivá odpoveď na otázku, kde sa nachádza rovnovážny bod týchto dvoch protikladov OPV, a teda aký je celkový vplyv vakcíny na kolektívnu imunitu.

**Záver:** Očkovanie nemohlo na Slovensku vytvoriť kolektívnu imunitu proti poliomyelitíde, pretože časť populácie bola očkovaná inaktivovanou a časť živou vakcínou, pričom ani jedna z nich nedosahuje potrebné pokrytie. Kolektívna imunita by bola možná len vtedy, keby obe vakcíny preukázateľne vytvárali celoživotnú ochranu pred nakazením a pred šírením nákazy; toto však nie je preukázané ani pre jednu z nich. U inaktivovanej vakcíny je preukázaný pravý opak - že z princípu fungovania, ako aj kvôli krátkodobosti účinku, nemôže vyvolať kolektívnu imunitu a prinajlepšom môže zmierniť priebeh ochorenia u očkovaného tak, že zníži riziko paralytických komplikácií.

Živá vakcína síce vyvoláva odolnosť slizníc, takže znižuje pravdepodobnosť nakazenia i šírenia nákazy, ale pre nejasné trvanie účinku a tiež pre neoddeliteľné šírenie vakcínového vírusu po očkovaní, je jej celkový prínos nejasný. Aj keby sa napriek všetkému nespochybniteľne preukázalo, že živá vakcína má schopnosť vytvoriť kolektívnu imunitu (čo je nepravdepodobné), jej pokrytie je nedostatočné a v súčasnosti sa už na Slovensku a väčšine európskych krajín aj tak očkuje len inaktivovanou vakcínou, ktorá kolektívnu imunitu nevytvára. Týmto je zároveň z hľadiska kolektívnej imunity zodpovedaná hodnota súčasného očkovania proti poliomyelitíde.

## 1.6. Osýpky

### Ochorenie

Osýpky sú nákazlivé vírusové ochorenie, ktoré zvyčajne napadne dýchacie cesty, pokožku a oči. Inkubačná doba trvá zvyčajne 10 dní. Prvými príznakmi sú kašeľ, nádcha, začervenanie očí a svetloplachosť. Stúpajúca horúčka môže dosiahnuť až 41°C. V ústach sa objavia ružové bodky so šedobielym stredom. O niekoľ-

ko dní sa bodky objavia na tvári a šíria sa po celom tele. Po 2-3 dňoch dosiahnu nohy a v tom čase prestáva horúčka, kašeľ i nádcha. Vyrážky začnú miznúť a pacient sa cíti lepšie.

Osýpky sú prevažne ľahkým ochorením, najmä u predtým zdravého a dobre živého dieťaťa zvyknú bez komplikácií prejsť do jedného týždňa. Komplikácie sú zriedkavé, ide najmä o napadnutie vnútorných orgánov, zápal pľúc a krvácanie. Ak nastane encefalitída, tak približne 25% jej prípadov zanechá poškodenie mozgu. Názory na jej výskyt sa rôznia; CDC (úrad extrémne zaujatý v prospech očkovania) uvádza encefalitídu u 1 z 1000 prípadov osýpok,<sup>[173]</sup> ale takýto výskyt je bežný len u rizikových populácií. Komplikácie sa celkovo vyskytujú najmä u osôb s oslabenou imunitou, predovšetkým u detí žijúcich v chudobných pomeroch s nedostatočnou stravou, nízkou úrovňou sanitácie a zdravotnej starostlivosti. Svedčí o tom aj fakt, že ak ochorie podvyživené dieťa, šíri vírus 3x dlhšie. Komplikácie sú celkovo omnoho častejšie v dospelom veku, preto osýpky patria medzi ochorenia, ktoré je lepšie prekonať v detstve a získať doživotnú imunitu.<sup>[166-172]</sup>

Osýpky sú v súčasnosti často citované ako príklad, prečo treba udržiavať vysokú zaočkovanosť a "kolektívnu imunitu". Na podporu tejto tézy sa často používa manipulatívne zastrašovanie svetovou štatistikou úmrtnosti,<sup>[269]</sup> ktorá zahŕňa predovšetkým (z 85%) obeť z afrických a ázijských krajín<sup>[275]</sup> sužovaných vojnami, chudobou, suchami a hladomorom. Obozretnosť však vyžadujú aj raritné správy o úmrtiach v Európe, pretože aj vyspelé európske krajiny majú na svojom území chudobné prísťahovalecké alebo kočovné komunity. Napríklad v roku 2010 slovenské úrady zastrašovali epidémiou osýpok v Európe, pričom drvivá väčšina prípadov sa týkala rómskych komunít v Bulharsku, kde za vysoký podiel hospitalizácií zodpovedalo preľudnené bývanie a biedne životné podmienky.<sup>[174][274]</sup> V takýchto komunitách môže prípadová úmrtnosť dosiahnuť 1 z 1000-1500.<sup>[174][274][284]</sup> Je pozoruhodné, že v súčasnosti, pri vysokej (93%) zaočkovanosti,<sup>[319]</sup> je podľa údajov CDC prípadová úmrtnosť v USA 7-9x vyššia, než bola pred zavedením vakcíny (1963).<sup>[316]</sup>

Aby sa nebezpečnosť osýpok dala vyhodnotiť objektívne, bolo by potrebné preskúmať okolnosti všetkých prípadov prípady komplikácií a úmrtí:

1. V akých podmienkach žil pacient?
2. Bol očkovaný?
3. Mal dostatok vitamínu A?
4. Mal dostatok vitamínu C?
5. Boli podané lieky proti teplote?

Vitamín A je nevyhnutný k tvorbe protilátok. Jeho deficit je závažným rizikovým faktorom pri osýpkach a trpí ním až 75% hospitalizovaných na osýpky. V rozvojových krajinách je odporúčaným opatrením pri osýpkach rutinné podanie dávky 100 000-200 000IU podľa

veku dieťaťa; už 80 rokov je známe, že znižuje riziko úmrtia. Deficit vitamínu A sa vyskytuje aj vo vyspelých krajinách.<sup>[175-186][315]</sup>

Vitamín C je nevyhnutný pre fungovanie imunitného systému a pre udržanie integrity kapilár. Podľa niektorých odborných názorov, osýpky obzvlášť rýchlo vyčerpávajú dostupný vitamín C a osýpkové krvácanie je v podstate prejavom akútneho vyvolaného skorbutu; dostatok vitamínu C má dokonca výrazne zmiernovať a skracovať priebeh ochorenia.<sup>[187-193]</sup>

V súčasnej praxi sa hladiny vitamínov zvyčajne nesledujú, avšak bežnou praxou je nasadenie antipyretík pri akejkoľvek zvýšenej teplote. Pri osýpkach však takýto krok 5-násobne zvyšuje riziko komplikácií, pretože interferuje s prácou imunitného systému. Neexistuje pritom priama, ale skôr inverzná korelácia medzi výškou teploty a výskytom komplikácií. Inými slovami, práve deti, ktoré mali navonok búrlivý priebeh ochorenia s vysokou teplotou, mali komplikácie zriedkavejšie. Tieto poznatky naznačujú, že pre bezpečné prekonanie osýpok je dôležité podporiť správnu činnosť imunitného systému, avšak nezasahovať do jeho práce.<sup>[194-198]</sup> Zatiaľ nie je preskúmané, aký je komplexný vplyv očkovania, ktoré ovplyvňuje spôsob, akým sa v budúcnosti bude organizmus vysporadúvať s osýpkovým vírusom.

Toto pomerne obsiahle pojednanie o ochorení malo za cieľ vytvoriť protiváhu voči populárnemu schématicizmu, ktorým sa vytvára "nutnosť" očkovania. V skutočnosti nie je po etickej stránke vôbec také jednoznačné, či plošné očkovanie (dokonca povinné) proti osýpkam je naozaj odôvodnené. Neúmerne malá pozornosť sa totiž venuje ostatným, veľmi dôležitým faktorom, od ktorých závisí závažnosť ochorenia, a v lekárskej praxi sa nevyužívajú vhodné opatrenia – napríklad podpora dôležitými vitamínmi v potrebných dávkach. Ba práve naopak, uplatňujú sa štandardné postupy (tlmenie horúčky), ktoré môžu pacientovi výrazne uškodiť. Tragické následky sa potom pripíšu osýpkam, a nie chybné starostlivosti. Úplne sa ignorujú nádejné možnosti lacnej a bezpečnej liečby. V prípade primeranej životnej úrovne a správnej zdravotnej starostlivosti by sa osýpky pravdepodobne ukázali ako ľahké detské ochorenie.

### História ústupu

Historický ústup osýpok sa niekedy vyhlasuje za úspech očkovania, takáto interpretácia je však hrubo nepravdivá. Na Slovensku sa očkovanie plošne vykonáva od roku 1969 živou vakcínou, avšak už v rokoch 1921-1941 klesla úmrtnosť na osýpky o 92,5% (žiaľ ďalšie údaje chýbajú).<sup>[28]</sup> Úplnejšie údaje z USA ukazujú, že úmrtnosť tam klesla z 13,3/100 000 v roku 1900 na 0,03/100 000 v roku 1955, čiže o 97,7% pričom až o 8 rokov neskôr bola použitá prvá vakcína. V rokoch 1915-1958 úmrtnosť na osýpky v USA a UK klesla

o 98%, bez vakcíny. Vplyv očkovania na ústup závažného ochorenia bol teda zanedbateľný.<sup>[171][200]</sup>

### Eradikácia osýpok

Aj v prípade, že by vakcína mala predpokladanú účinnosť, z pohľadu ochrany zdravia očkovaných sa úsilie o ďalšie zvyšovanie zaočkovanosti za nízkeho výskytu osýpok môže ukázať ako nákladovo neefektívne a jediným jeho potenciálnym ospravedlnením by mohla byť eradikácia osýpok.<sup>[311]</sup>

Už v roku 1933, dávno pred vynájdením vakcíny, bola predstavená hypotéza, že ak sa zaočkuje aspoň 68% detí do 15 rokov, tak vďaka kolektívnej imunite už epidémie osýpok nevzniknú. Úrady a WHO sa tejto myšlienky nevzdávajú a vydávajú ju za fakt, len čísla sa neustále posúvajú vyššie: v roku 1991 CDC tvrdil, že stačí zaočkovať 70-80% detí do 2 rokov. WHO už požaduje aspoň 95% a termíny sa stále posúvajú.<sup>[274]</sup> v roku zavedenia očkovania v USA (1963) authority prorokovali vymýtenie osýpok rokom 1967. V roku 1978 federálna vláda oznámila nový cieľ na rok 1982. V roku 1990 tím 180-tich lekárov po vyhodnotení údajov z 320-tich vedeckých štúdií skonštatoval, že vymýtenie osýpok je nerealistickým cieľom. To však nezabránilo vizionárom v roku 1994 predstaviť nový termín na rok 2000, ktorý CDC aj WHO neskôr posunuli na 2010.<sup>[324]</sup> Množia sa hlasy, že zaočkovanosť musí byť 100%, pričom vakcína musí mať aspoň 90-98% účinnosť. Lenže už do veku 12 rokov, 11% očkovaných detí nemá protilátky, takže takto vysoká dlhodobá účinnosť vakcíny je v súčasnosti nedosiahnuteľná.<sup>[175][203-204][206-214]</sup> Časť očkovaných nevytvorí protilátky ani po ďalších preočkovaniach v dospelosti.<sup>[241]</sup> Rôzne štúdie uvádzajú len 3,6-3,7-násobne nižšiu pravdepodobnosť ochorenia u očkovaných než u neočkovaných, resp. mieru zlyhania vakcíny 26,4-35%<sup>[273][267][280]</sup> alebo efektívnosť vakcíny 72,5%.<sup>[270]</sup> Tieto údaje majú veľmi ďaleko od 100%-nej ochrany.

Samotný rozptyl odhadov potrebnej zaočkovanosti pre dosiahnutie kolektívnej imunity, spolu s čoraz menej optimistickými údajmi o reálnej efektívnosti vakcíny, ukazujú, že od počiatku tejto hypotézy ide skôr o túžobné želania než o exaktnú vedu.

### Očkovanie a jeho možnosti

Kvôli zabezpečeniu čím skoršej ochrany detí sa očkovanie proti osýpkam vykonávalo už v útlom veku, avšak zistilo sa, že do 9 mesiacov má očkovanie len veľmi obmedzený a krátkodobý efekt, a niektoré krajiny považujú za hranicu účinnosti až 1 rok.<sup>[242][272][283][288]</sup> Dilemou je, či je efektívnejšie očkovať skôr (napr. v 12 mesiacoch) a riskovať nižšiu účinnosť, alebo očkovať neskôr a predĺžiť tak "nechránené" obdobie.<sup>[310]</sup> Prvé očkovanie sa na Slovensku vykonáva najskôr vo veku 15 mesiacov. Lenže osýpky sú nebezpečnejšie u kojencov, preto bola vo vývoji vysokotitrová vakcína

pre deti vo veku 4-6 mesiacov. Klinické skúšky však preukázali katastrofu - zaočkované deti mali pri vakcíne s vírusovým kmeňom Edmonston-Zagreb o 80% a s kmeňom Schwartz o 51% vyššiu úmrtnosť na rôzne ochorenia oproti nezaočkovaným deťom. Vakcína zrejme narúšala vývoj imunitného systému.<sup>[201][246-263]</sup> Týmto je opäť ilustrované, že chybné zásahy môžu mať katastrofálny vplyv, horší než samotné ochorenie.

Keďže pre deti v období po prvom očkovaní (15-18 mesiacov) už osýpky prestávajú byť nebezpečné a dieťa sa práve dostáva do obdobia, kedy ich môže prekonať relatívne najľahšie a získať celoživotnú imunitu, jednou z možností by bolo začať s očkovaním až pred pubertou, aby bolo dieťa chránené v období dospievania a dospelosti, kedy býva priebeh už ťažší, a očkovať len deti, ktoré osýpky neprekonali. Namiesto toho sa uplatnil kombinovaný postup – dieťa sa najprv zaočkuje vo veku 15-18 mesiacov, a potom sa preočkuje vo veku 11 rokov. Zvláštnosťou živej vakcíny je, že kým sú v obehu protilátky od matky alebo predošlého očkovania, preočkovanie nemá žiadny efekt. Preočkovanie má za cieľ podchytiť tie deti, ktoré neodpovedali na prvú dávku vakcíny, a až druhotne obnoviť protilátky u tých, u ktorých už vyprchali.<sup>[201-204][286]</sup>

Keďže legislatíva na Slovensku umožňuje očkovanie aj chorého dieťaťa s teplotou do 38,5°C a keďže dieťa s teplotou od 37,5°C má mieru sérokonverzie po očkovaní proti osýpkam zníženú až o 18,6 percentuálnych bodov na len 76,6%,<sup>[287]</sup> efektívna zaočkovanosť na Slovensku môže byť ešte nižšia než je teoretický strop možností vakcín.

Propagátori očkovania niekedy uvádzajú „doživotnú“ ochranu po očkovaní, avšak pre takéto tvrdenia neexistujú jasné dôkazy (a vzhľadom k roku zavedenia očkovania ešte dlho existovať nebudú), a dostupné údaje vôbec nedávajú dôvod k takémuto optimizmu; už rok po očkovaní klesne hladina protilátok o 59%. Vo veku 4-6 rokov, z detí očkovaných v 9/9+18 mesiacoch už 13-24% nemá dostatočnú hladinu protilátok, považovanú za ochrannú.<sup>[272]</sup> Až 44,6% adolescentov a mladých dospelých už nemá protilátky z detského očkovania.<sup>[285]</sup> Dĺžka trvania reálnej ochrany proti ochoreniu je predmetom sporov, ale skúsenosti z praxe ukazujú, že očkovanie, na rozdiel od prekorenia ochorenia, zrejme nevyvoláva doživotnú imunitu.<sup>[277][310]</sup> Epidémie sa totiž objavujú vo vysoko preočkovaných populáciách a v mnohých prípadoch postihujú najmä očkovaných.<sup>[171][174][201-204][209][215-232][242][270][273][276][278][284][289-</sup>

<sup>290]</sup> Ochoreli aj deti, ktoré mali preukázanú imunitnú odozvu po očkovaní, inými slovami, očkovanie síce formálne fungovalo (protilátky vznikli), no nedokázalo ochrániť pred ochorením.<sup>[310]</sup> V niektorých epidémiách až 95-100% prípadov bolo u očkovaných.<sup>[233-240]</sup> Jedna štúdia dokonca uvádza najvyšší výskyt osýpok práve v najviac preočkovaných oblastiach!<sup>[291]</sup> Paradoxne,

autority zvyčajne vidia jediné východisko: očkovať viacej.

Otázna dĺžka trvania ochrany je len jedným problémom vakcín. Druhým je, že protilátky z očkovania majú podstatne nižšiu kvalitu než protilátky, ktoré telo vytvorí po prekorenie ochorenia; kým protilátky po ochorení zneškodňujú 18 z 20 divých kmeňov osýpok, protilátky z očkovania len 10.<sup>[264]</sup> Toto je nielen v protiklade voči hypotéze kolektívnej imunity, ale zároveň ruší ilúzie o zamýšľanej eradikácii osýpok. Jediné, čo môže očkovanie dosiahnuť, je preskupovanie a rozmach vakcínovo-rezistentných kmeňov.<sup>[291]</sup> Následne sa dajú očakávať zmeny v priebehu ochorenia a rozšírenie atypických foriem. Atypický alebo dokonca asymptomatický priebeh u očkovaných alebo prirodzene imúnnych, a tým pádom náchylnosť na únik osýpok diagnostike, sa už pozoruje.<sup>[271][279][281-282]</sup>

V USA sa v začiatkoch plošne používala inaktivovaná vakcína, no boli zdokumentované prípady atypických osýpok u takto zaočkovaných osôb, ktoré sa neskôr stretli s divokým vírusom osýpok; jedna výrobná séria vakcíny musela byť dokonca stiahnutá a očkuje sa už len živou atenuovanou vakcínou. Atypické osýpky nastali aj u niektorých osôb, ktoré boli najprv očkované inaktivovanou a neskôr preočkované živou vakcínou. Toto ochorenie prebieha opačne než bežné osýpky – vyrážky postupujú od končatín do stredu tela, sprevádzané horúčkou, opuchom končatín, bolesťou hlavy, svalov, kĺbov, brucha, neutíchajúcim zvracaním a ťažkým zápalom pľúc. Ochorenie je veľmi bolestivé a niektoré príznaky trvajú až 6 mesiacov po doznení akútnej fázy. Niekedy sa ochorenie „neprejaví naplno“, napríklad prebehne bez vyrážok, takže nie je rozpoznateľné a patrične hlásené.<sup>[201][203][306-310]</sup> Očkovanie živou atenuovanou osýpkovou vakcínou môže viesť k chybnéj imunitnej odpovedi aj voči iným vírusom.<sup>[313]</sup>

Atypické osýpky u očkovaných osôb sú ďalšou indíciou, že očkovanie môže naučiť imunitný systém nesprávnej odozve, čo môže mať v prípade reálneho ochorenia vážne dôsledky.

Očkovanie prebieha injekčne, a tak vzniká oprávnená pochybnosť, či buduje slizničnú imunitu, ako je to pri divokom ochorení. Bez slizničnej imunity by však očkovanie pravdepodobne nemohlo účinne predísť nakazeniu a šíreniu nákazy. O tomto aspekte som zatiaľ nenašiel potrebné informácie.

### Epidemiologické dopady očkovania

V čase pred plošným očkovaním boli osýpky bežným detským ochorením, ktoré veľká časť populácie prekorela vo veku 5-9 rokov, kedy je priebeh najľahší, a získala tým doživotnú imunitu, ktorá chránila vo veku dospelosti, kedy by bol priebeh ochorenia závažnejší. Matky navyše prenášali svoju imunitu na svoje malé deti, takže ochorenia v zraniteľnej vekovej kategórii (menej než 1 rok) boli zriedkavé. Očkovanie obrátilo

tento obraz naruby. Očkované matky neposkytujú deťom účinnú ochranu, takže dojčatá narodené očkovaným matkám majú 7,5-násobne vyššie riziko ochorenia než dojčatá neočkovaných matiek.<sup>[265-266]</sup> Chorobnosť sa relatívne presúva aj do veku dospelosti a uvažuje sa o ďalšom preočkovaní dospelých, aj tých, ktorí už v detstve dostali dve dávky vakcíny.<sup>[276][278]</sup>

## Zhrnutie

Keďže vakcína vyvoláva protilátky, ktoré sú efektívne len voči polovici kmeňov osýpkového vírusu, nie je možné očkovaním dosiahnuť kolektívnu imunitu alebo eradikáciu osýpok ako takých.

Vakcína možno spôsobuje preskupovanie vírusových kmeňov a tým zmenu klinického obrazu ochorenia. Otázne tiež je, či injekčne podaná vakcína môže vyvolať slizničnú imunitu, potrebnú k zabráneniu samotnej nákaze a jej šíreniu. Ak vakcína v skutočnosti len ovplyvňuje imunitnú odpoveď takým spôsobom, že prípadná následná infekcia prebehne atypicky alebo subklinicky, alebo ak spôsobuje preskupovanie vírusových kmeňov, oboje by znížovalo šancu na diagnostický záchyt a spôsobovalo zdanlivý pokles chorobnosti. Rozsah týchto možných efektov by bolo potrebné preskúmať.

Veľká časť dospelaj populácie nikdy nebola očkovaná proti osýpkam. Navyše, dĺžka trvania účinku vakcíny je otázná, no už je zrejme, že aj značná časť očkovanej populácie je už nechránená. Požiadavky kolektívnej imunity teda nielenže nie sú splnené, ale so súčasnými vakcínami sa ani nedajú dosiahnuť.

Z poznatkov o negatívnych vplyvoch umelých zásahov (vrátane očkovania) do priebehu ochorenia, ako aj o nepriaznivých zmenách v epidemiológii ochorenia v súvislosti s plošným očkovaním, vyplýva naliehavá potreba, pochopiť význam prirodzených obranných procesov tela. Namiesto vedecky slabo podložených snáh o eradikáciu osýpok pomocou očkovania by bolo možno rozumnejšie, zachovať zatiaľ skôr zdržanlivosť pri presadzovaní akýchkoľvek plošných lekárskeho opatrení.

**Záver:** Vzhľadom k vysokému podielu neočkovanej populácie, kolektívna imunita očkovaním na Slovensku nikdy neexistovala. Obmedzené trvanie účinku vakcín, nízka kvalita protilátok z očkovania ako aj epidémie vo vysoko zaočkovaných populáciách, nepodporujú teóriu, že by súčasné vakcíny vôbec mohli zabezpečiť kolektívnu imunitu voči osýpkam.

## 1.7. Pokračovanie nabudúce

Plnú verziu článku do niekoľkých týždňov zverejníme na stránke [rizikaockovania.sk](http://rizikaockovania.sk). Budeme sa v nej zaoberať vakcínami proti ďalším ochoreniam: polio, hemofilové infekcie, hepatitída B, osýpky, mumps, rubeola, hepatitída A.

## 2. Etické problémy

Diskusia o dobrovoľnosti očkovania, jedinom spôsobe ako dostať očkovanie do súladu so základnými ľudskými právami, zakotvenými aj v medzinárodných dohovoroch o ľudských právach, sa zvyčajne nezaobíde bez posledného argumentu za zachovanie povinnosti - tým argumentom je kolektívna imunita.

Propagátori očkovania tvrdia, že očkovaním väčšiny obyvateľstva sa preruší cirkulácia choroboplodných zárodkov, takže sa zastaví šírenie ochorenia. V mene vysokej zaočkovanosti ako "vyššieho dobra" je preto vraj prípustné aj obmedzovanie základných ľudských práv a prikazovanie očkovania zdravým ľuďom.

Samozrejme, človek vedomý svojej slobody rozhodovania o zdravotnej starostlivosti takýto argument neakceptuje. Každý je predsa zodpovedný za svoje zdravie a tí, ktorí sa domnievajú, že ich očkovanie ochráni pred chorobami, sa môžu zaočkovať.

Preto sa následne zvykne argumentovať nedokonalou účinnosťou očkovania, čiže nedokonalou ochranou očkovaných alebo neistotou akejkoľvek ochrany u očkovaných. V zmysle tejto logiky by sa mal každý zaočkovať, aby tak chránil ostatných, aj tých, ktorí napriek očkovaniu nie sú chránení.

Takáto argumentácia môže mať čiastočný úspech vo vystrašení nezalých mamičiek voči neočkovaným deťom, ale z hľadiska logiky je absurdný - za účinnosť alebo neúčinnosť vakcíny je zodpovedný predovšetkým jej výrobca, hoci musíme tiež prijať fakt, že určitá časť ľudí jednoducho nezareaguje na vakcínu tvorbou protilátok. V hrubých rysoch však platí, že ak očkovanie funguje, tak očkovaní sú chránení a nemusia sa báť. Ale ak očkovanie spoľahlivo nefunguje, tak nie je prípustné ho ani od kohokoľvek vyžadovať (konkrétnym parametrom sme sa venovali vo vedeckej časti článku).

V záujme účinnejšieho citového nátlaku býva preto argument často doplnený o pacientov, ktorí sa kvôli imunitným problémom nemôžu očkovať a sú vystavení riziku nákazy. Všetci ostatní by sa vraj mali nechať zaočkovať a takto ich spoločne chrániť kolektívnu imunitou pred rizikom nákazy.

Treba úprimne povedať, že pre pacienta s vážne oslabenou imunitou predstavujú hrozbu úplne všetky nákazy, vrátane v spoločnosti celkom bežných, s ktorými sa môže stretnúť omnoho pravdepodobnejšie, než zriedkavé ochorenia proti ktorým sa očkuje. V obehu sú milióny rôznych baktérií vírusov a plošne sa očkuje len proti niekoľkým z nich, a to ešte nehovoríme o hubách a parazitoch. Východiskom je tu len dôkladná izolácia, ktorá je tak či tak nevyhnutnosťou. Toto jednoducho nie je platný argument pre očkovanie tisícov ďalších ľudí proti niekoľkým zriedkavým chorobám.

Požiadavka ako taká ide navyše opäť proti základným ľudským právam: očkovanie je zdravotný zákrok s neoddeliteľným rizikom nežiaducich účinkov, ktoré

môžu byť aj veľmi vážne, vrátane smrti. Od nikoho sa nedá očakávať, a už vôbec nie požadovať, aby podstúpil obeť na svojom zdraví v záujme čisto hypotetickej ochrany niekoho iného. Je zdravie imunitne oslabených vzácnejšie než zdravie človeka, ktorý je nútený podstúpať závažné riziká očkovania? Toto je absurdné a neprípustné "porovnanie a váženie ľudskej hodnoty". Takáto obeť je prípustná len ako dobrovoľná.

Keďže kolektívna imunita vyžaduje plošné očkovanie miliónov ľudí, a to hovoríme len v rozsahu SR, podľa údajov z klinických skúšok je úplne jasné, že nastanú státisíce miernych, tisíce vážnych a stovky veľmi vážnych nežiaducich účinkov; pri tak rozsiahlom očkovaní sa tomu jednoducho nedá vyhnúť. Títo poškodení ľudia sa teda dajú považovať za vedomé obeť, prinesené na oltár hypotézy kolektívnej imunity: Vieme, že obeť určite budú, len nevieme, kto konkrétne ich prinesie. Ako sa vôbec dá zadefinovať predpokladaný prínos, ktorý oprávňuje takéto obeť?

Tento argument sa nedá poprieť, a tak bývajú snahy aspoň ho oslabiť – význam a výskyt nežiaducich účinkov býva zľahčovaný alebo až popieraný. Používajú sa tu štatistiky hlásení, o ktorých zainteresovaní dobre vedia, že sú nespoľahlivé a že predstavujú, podľa rôznych zverejnených odborných odhadov, len niečo medzi 1-10% skutočného výskytu, alebo ešte menej.<sup>19-</sup><sup>20)</sup> Zároveň je tu veľký odpor voči uznaniu akéhokoľvek závažnejšieho následku očkovania – pohoťovo sa označuje ako "náhodný a nesúvisiaci", takže vo sfére závažných následkov panuje zrejme ešte väčšie podhlasovanie než pri ľahších.

Príbalový leták vakcíny obsahuje o. i. nežiaduce účinky, ktoré boli zistené počas klinických štúdií. Bývajú odstupňované podľa výskytu a tento výskyt sa dá priamo preniesť aj do plošného používania vakcíny, ba dokonca môže byť v skutočnosti ešte vyšší, pretože klinické skúšky sú zamerané najmä na tie nežiaduce účinky, ktoré nastali krátko po zaočkovaní, kým "v teréne" sa prejaví aj tie, ktorých nástup trvá dlhšie, a klinických skúšok sa zúčastňujú len zdraví ľudia, kým "v teréne" sa vakcíny podávajú aj nie celkom zdravým ľuďom – ľuďom s chronickými chorobami, užívajúcimi liekmi atď, kde sa dá predpokladať vyššia náchylnosť na nežiaduce účinky.

Celkovo treba rozhodne povedať, že aj keby riziko bolo také malé, ako tvrdia propagátori očkovania (čo nie je), aj tak sa nedá vopred vylúčiť, a človek sa musí slobodne rozhodnúť, či ho podstúpi. Keď nastane v dôsledku očkovania závažný problém, pacienta s podlomeným zdravím rozhodne neuteší, že bol "jedným z tisíc", alebo ako je obľúbená formulka u propagátorov očkovania, "jeden z milióna". Zdravie je preč, nikto nechce otvorene priznať súvislosť s očkovaním, v Slovenskej republike neexistuje žiadne odškodnenie a takmer žiadna podpora, takže človek sa dostáva do kolotoča nielen zdravotných, ale aj sociál-

nych problémov. Iniciatíva pre uvedenie si rizík očkovania pozná konkrétne príklady rodín zničených očkovaním. Hlásateľov kolektívnej imunity to už nezaujíma, pretože podľa nich vždy ide len o "nesúvisiacu náhodnú udalosť." Táto pohodlná konštrukcia je možno sebaobranným mechanizmom svedomia.

Ústava SR obsahuje požiadavku: obmedzovanie práv sa môže diať len v miere nevyhnutnej potrebnej ochranu iných práv. Vidíme tu však zjavný nepomer – kým je tu snaha obmedzovať právo skupiny ľudí na odmietnutie očkovania, na druhej strane títo ľudia nijako neobmedzujú ostatných v ich voľbe očkovať sa. To isté právo rozhodnutia sa teda jednej skupine ľudí upiera a druhej priznáva.

## 2.1. História etických súvislostí

V tejto diskusii je nutné si uvedomiť, že myšlienka "vyššieho dobra" už zanechala na medicíne krvavé škvrny. V nacistických koncentračných táboroch lekári vykonávali na väzňoch kruté experimenty, a robili to z presvedčenia, v mene "vyššieho dobra". Medzinárodný súdny tribunál, pod dojomom týchto zverstiev, uzavrel diskusiu o "vyššom dobre" taktó: každý človek má právo rozhodovať o svojom tele. Toto právo stojí najvyššie a je nadradené akémukoľvek "vyššiemu dobru".

Následným krokom bolo sformulovanie medzinárodného Dohovoru o ľudských právach a biomedicíne, ktorý v tomto duchu vyžaduje, aby bol pacient náležite poučený o povahe, možných prínosoch a rizikách lekárskeho zákroku, a aby sám dobrovoľne rozhodol, či zákrok podstúpi. Dohovor zároveň priznáva právo meniť svoje rozhodnutie, a dáva zodpovednosť a právomoci zákonným zástupcom (zvyčajne rodičom) pri rozhodovaní o zdravotných zákrokoch týkajúcich sa ich detí. Dohovor je na Slovensku právne záväzný, nadradený ostatným zákonom, a je základom legislatívy o informovanom súhlase, ktorú podrobnejšie zakotvil Zákon č. 576/2004 o zdravotnej starostlivosti. Podľa tohto zákona očkovanie nemá žiadnu výnimku a plne spadá pod pôsobnosť informovaného súhlasu.

Dohovor uznáva výnimky, ktoré môžu viesť k obmedzeniu práv v nevyhnutnej miere: keď je to nutné k zachovaniu verejného poriadku alebo verejného zdravia. Myslí sa tým napríklad nepričítané bezprostredne ohrozujúce správanie, alebo preukázateľné šírenie ťažkého nákazlivého ochorenia.

Propagátori očkovania samozrejme radi vyhlasujú neočkovanie za takéto ohrozenie, čím obhajujú povinné očkovanie, ktoré je ináč jasným porušením Dohovoru. Argument je vo svojej podstate úsmevný: ako je možné tvrdiť, že napr. v Rakúsku alebo Nemecku, kde je podstatne vyšší pohyb cudzincov, povinné očkovanie nie je nutné k udržaniu verejného zdravia, a prekročením hranice SR už neočkovaní ohrozujú verejné zdravie? Ako je možné, že verejné zdravie nie je ohro-

zené v Británii, kde je veľký pohyb cudzincov a pritom očkovanie nepovinné už 100 rokov?

### 3. Záver

Pri väčšine uvedených vakcín v ich súčasnej podobe neexistujú dôkazy o tom, že by chránili zaočkovaného jedinca pred infekciou a jeho okolie pred jej šírením. Väčšina z nich dokonca takéto vlastnosti principiálne ani nemôže mať. Tieto vakcíny by mali byť s okamžitou platnosťou vyňaté spod programu povinného očkovania. Je tiež žiaduce, aby pri akejkoľvek diskusii o kolektívnej imunite boli tieto fakty jasne pomenované, aby nedochádzalo k zavádzaniu odbornej i laickej verejnosti.

### 4. Zdroje

- [1] Cruickshank R. The Pros and Cons of Immunization—II. *Br Med J.* 1952 February 2; 1(4752): 268–271. PMID: PMC2022615.
- [2] Korobeinikov A, Maini PK, Walker WJ. [Estimation of effective vaccination rate: pertussis in New Zealand as a case study.](#) *J Theor Biol.* 2003 Sep 21;224(2):269-75. PMID:12927532. DOI:10.1016/S0022-5193(03)00163-2
- [3] Cherry JD, Heininger U, Stehr K, Christenson P. The effect of investigator compliance (observer bias) on calculated efficacy in a pertussis vaccine trial. *Pediatrics.* 1998 Oct;102(4 Pt 1):909-12. PMID: 9755264.
- [4] Swaminathan S. Protective efficacy of BCG. *Indian J Pediatr.* 2004 Dec;71(12):1083-4. PMID: 15630316
- [5] Kirimanjeshwara GS, Agosto LM, Kennett MJ, Bjornstad ON, Harvill ET. Pertussis toxin inhibits neutrophil recruitment to delay antibody-

| Tabuľka - zhrnutie možností jednotlivých vakcín pri zabezpečení kolektívnej imunity |   |                            |                                     |  |                             |                                |                        |               |          |
|---|---|----------------------------|-------------------------------------|--|-----------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------|----------|
| vakcína   | Môže vakcína zabezpečiť kolektívnu imunitu? Podľa kritérií: |                            |                                     |  |                             |                                |                        |               | výsledok |
|   | povahy ochorenia  | princípu účinnosti vakcíny | povahy imunitnej odozvy po očkovaní | ekvivalentnej kvality imunitnej odozvy po očkovaní | klinickej účinnosti vakcíny | predpokladu prevent. účinnosti | trvania účinku vakcíny | zaočkovanosti |          |
| BCG dosiaľ  | ✓   | —                          | —                                   | ?  | —                           | —                              | —                      | ?             | nemôže   |
| BCG aktuálne  | ✓   | —                          | —                                   | ?  | —                           | —                              | —                      | —             | nemôže   |
| tetanus dosiaľ  | —   | —                          | —                                   | ✓  | ?                           | —                              | ✓                      | ?             | nemôže   |
| tetanus aktuálne  | —   | —                          | —                                   | ✓  | ?                           | —                              | ✓                      | ✓             | nemôže   |
| záškrt dosiaľ   | ✓   | —                          | —                                   | ?  | ?                           | —                              | —                      | ?             | nemôže   |
| záškrt aktuálne   | ✓   | —                          | —                                   | ?  | ?                           | —                              | ✓                      | ✓             | nemôže   |
| čierny kašeľ dosiaľ (cel.)  | ✓   | —                          | —                                   | ?  | —                           | —                              | —                      | ?             | nemôže   |
| čierny kašeľ aktuál. (acel.)  | ✓   | —                          | —                                   | ?  | —                           | —                              | —                      | ✓             | nemôže   |
| polio dosiaľ (OPV)  | ✓   | —                          | ✓                                   | ✓  | ?                           | ✓                              | ?                      | —             | nemôže   |
| polio aktuálne (IPV)  | ✓   | ✓                          | —                                   | ?  | ?                           | —                              | —                      | ✓             | nemôže   |
| osýpky dosiaľ   | ✓   | ✓                          | ?                                   | —  | —                           | ?                              | —                      | —             | nemôže   |
| osýpky aktuálne   | ✓   | ✓                          | ?                                   | —  | —                           | ?                              | —                      | ✓             | nemôže   |

#### Vysvetlenie vakcín

riadok **dosiaľ** reprezentuje doterajší spôsob použitia s doterajšou vakcínou, čiže vypovedá o súčasnom stave populácie

riadok **aktuálne** reprezentuje súčasný spôsob použitia a aktuálnu vakcínu, čiže vypovedá o stave dosiahnuteľnom v ďalej budúcnosti ak sa zachová súčasný režim, inými slovami, vypovedá o možnostiach súčasného očkovania, navodiť raz kolektívnu imunitu

#### Vysvetlenie kritérií

**povaha ochorenia** - odráža napr. spôsob šírenia ochorenia; kolektívna imunita je možná len vtedy, ak sa ochorenie šíri vyslovene len z človeka na človeka

**princíp účinnosti vakcíny** - čo vlastne vakcína vyvolá; kolektívna imunita je možná len vtedy, ak vakcína vyvolá odolnosť voči pôvodcovi ochorenia

**povaha imunitnej odozvy po očkovaní** - je imunitná odozva primeraná účelu likvidácie pôvodcu ochorenia? Napr. vytvára vakcína ten typ imunitnej odozvy, ktorý skutočne vedie k zabráneniu nákaze? Sú vytvorené prtilátky schopné zasiahnuť v mieste infekcie?

**ekvivalentná kvalita imunitnej odozvy po očkovaní** - je imunitná odozva po očkovaní ekvivalentnej kvality ako prirodzená imunitná odozva, napr. postihuje všetky kmene pôvodcu ochorenia ako prirodzená imunita?

**klinická účinnosť vakcíny** - preukázaná účinnosť v prevencii klinického ochorenia; ak je nízka, tak prevencia nákazlivosti bude zrejme ešte nižšia

**predpoklad preventívnej účinnosti** - dá sa predpokladať, že účinnosť v prevencii klinického ochorenia znamená aj účinnú prevenciu nakazenia/nákazlivosti?

**trvanie účinku vakcíny** - môže vakcína zabezpečiť odolnosť po väčšinu života resp. celý život pri uvažovanej schéme očkovania?

**zaočkovanosť** - je vakcínou pokrytá efektívna väčšina populácie?

- mediated clearance of *Bordetella pertussis*. *J Clin Invest*. 2005 Dec;115(12):3594-601. Epub 2005 Nov 17. PMID: 16294220. PMCID: PMC1283938. DOI:10.1172/JCI24609
- [6] Natural immunity to measles yields greater neutralizing capacity than vaccination. *J Med Virology*. 2000;62:91-9.
- [7] Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention: first report. *Bulletin of the WHO* 1979;57(5):819-27. PMID:396057
- [8] Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Karonga Prevention Trial Group. *Lancet*. 1996 Jul 6;348(9019):17-24. PMID: 8691924.
- [9] Fifteen year follow up of trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. Tuberculosis Research Centre (ICMR), Chennai. *Indian J Med Res*. 1999 Aug;110:56-69. PMID:10573656
- [10] Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara MY, de Brito SC, Hijjar MA, Dourado I, Cruz AA, Sant'Anna C, Bierrenbach AL, Barreto ML. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1290-5. Epub 2005 Aug 31. PMID: 16214599. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67145-0.
- [11] Frieden TR, Lerner BH, Rutherford BR. Lessons from the 1800s: tuberculosis control in the new millennium. *Lancet*. 2000 Mar 25;355(9209):1088-92. PMID: 10744106. DOI:10.1016/S0140-6736(00)02048-1
- [12] Krejsek J, Kopecký O, Jankovičová K. Aktivní imunizace BCG vakcinou a imunita proti *Mycobacterium tuberculosis*. *Alergie* 2001(2).
- [13] Fine PE, Sterne JA, Pönnighaus JM, Rees RJ. Delayed-type hypersensitivity, mycobacterial vaccines and protective immunity. *Lancet*. 1994 Nov 5;344(8932):1245-9. PMID: 7967984. DOI:10.1016/S0140-6736(94)90748-X
- [14] Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998 Mar;2(3):200-7. PMID: 9526191
- [15] Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. *Int J Epidemiol*. 1993 Dec;22(6):1154-8. PMID: 8144299. DOI: 10.1093/ije/22.6.1154
- [16] Stanley SJ, Howland C, Stone MM, Sutherland I. BCG vaccination of children against leprosy in Uganda: final results. *J Hyg (Lond)*. 1981 Oct;87(2):233-48. PMID: 7288177. PMCID: PMC2134048.
- [17] Hashimoto T. [BCG vaccines for the prevention of tuberculosis in the world]. *Kekkaku*. 1997 Nov;72(11):629-37. PMID: 9423301.
- [18] Kolek V. „Zdravý český rozum“ a BCG revakcinace. *Medical Tribune* 29/2007.
- [19] Lančová J, Palová K, Maťašová A. Postvakcinačné reakcie hlásené v roku 2002 v Slovenskej republike. ŠÚKL - *Liekové riziko* 2004 február;23.
- [20] Kriška M. 60 rokov WHO a 40 rokov systému monitorovania nežiaducich účinkov liekov pri WHO. ŠÚKL - *Liekové riziko* 2009 máj;34.
- [21] Williams R. Tuberculosis. *Better Medicine*, Health Grades, Inc. 2011 feb 11. <http://www.bettermedicine.com/article/tuberculosis>
- [22] Pertináčová J. (RÚVZ BA). Difteria, tetanus, pertussis - je potrebné očkovanie? XXXI. Výročná konferencia 21.-23.10. 2010 Bojnice.
- [23] Relman DA, Domenighini M, Tuomanen E, Rappuoli R, Falkow S. Filamentous hemagglutinin of *Bordetella pertussis*: nucleotide sequence and crucial role in adherence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Apr;86(8):2637-41. PMID: 2539596. PMCID: PMC286972
- [24] Everest P, Li J, Douce G, Charles I, De Azavedo J, Chatfield S, Dougan G, Roberts M. Role of the *Bordetella pertussis* P.69/pertactin protein and the P.69/pertactin RGD motif in the adherence to and invasion of mammalian cells. *Microbiology*. 1996 Nov;142 ( Pt 11):3261-8. PMID: 8969522.
- [25] Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1997 Mar 28;46(RR-7):1-25. PMID: 9091780.
- [26] Shapiro-Shapin CG, Pearl Kendrick, Grace Eldering, and the pertussis vaccine. *Emerg Infect Dis*. 2010 Aug;16(8):1273-8. PMID: 20678322.
- [27] Jefferson T. Why the MRC randomized trials of whooping cough (pertussis) vaccines remain important more than half a century after they were done. *J R Soc Med*. 2007 Jul;100(7):343-5. PMID: 17606757. PMCID: PMC1905874.
- [28] Tuhársky P. Iniciatíva pre uvedenie si rizík očkovania. Štatistiky: infekčné ochorenia a očkovanie. 2010. [http://www.rizikaockovania.sk/dok/Statistiky\\_infekcne\\_ochorenia\\_a\\_ockovanie.pdf](http://www.rizikaockovania.sk/dok/Statistiky_infekcne_ochorenia_a_ockovanie.pdf)
- [29] Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA*. 1999 Jan 6;281(1):61-6. PMID: 9892452.
- [30] Gerhard Buchwald. Očkování — obchod se strachem. ALTERNATIVA s.r.o., 2003. ISBN 8085993767.
- [31] McKeown T, Record RG. Reasons for the Decline of Mortality in England and Wales during the Nineteenth Century. *Population Studies* 1962 Nov;16(2):94-122.
- [32] McKeown T, Record RG, Turner RD. An interpretation of the decline of mortality in England and Wales during the twentieth century. *Popul Stud (Camb)*. 1975 Nov;29(3):391-422. PMID:11630508.
- [33] McKinlay JB, McKinlay SM. The Questionable Contribution of Medical Measures to the Decline of Mortality in the United States in the Twentieth Century. *Milbank Mem Fund Q Health Soc*. 1977 Summer;55(3):405-28. PMID:413067.
- [34] ChildHealthSafety: Vaccines Did Not Save Us – 2 Centuries of Official Statistics. <http://childhealthsafety.wordpress.com/graphs/>
- [35] Vickers D, Ross AG, Mainar-Jaime RC, Neudorf C, Shah S. Whole-cell and acellular pertussis vaccination programs and rates of pertussis among infants and young children. *CMAJ*. 2006 Nov 7;175(10):1213-7. PMID: 17098950. PMCID: PMC1626510.
- [36] Madsen T. Vaccination against whooping cough. *J Am Med Assoc*. 1933;101(3):187-8.
- [37] Werne J, Garrow I. Fatal anaphylactic shock; occurrence in identical twins following second injection of diphtheria toxoid and pertussis antigen. *J Am Med Assoc*. 1946 Jun 29;131:730-5. PMID: 20987418.
- [38] Byers RK, Moll FC. Encephalopathies following prophylactic pertussis vaccine. *Pediatrics*. 1948 Apr;1(4):437-57. PMID: 18857905.
- [39] Kong E. [Vaccination against whooping cough and its contraindications]. *Helv Paediatr Acta*. 1953 Mar;8(1):90-8. PMID: 13060860.
- [40] Berg JM. Neurological complications of pertussis immunization. *Br Med J*. 1958 Jul 5;2(5087):24-7. PMID: 13546634. PMCID: PMC2025848.
- [41] Ström J. Is Universal Vaccination Against Pertussis Always Justified? *Br Med J*. 1960 Oct 22;2(5207):1184-1186. PMID: 20788967. PMCID: PMC2096931.
- [42] Ström J. Social development and declining incidence of some common epidemic diseases in children. A study of the incidence in different age groups in Stockholm. *Acta Paediatr Scand*. 1967 Mar;56(2):159-63. PMID: 6049798.
- [43] Ström J. Further experience of reactions, especially of a cerebral nature, in conjunction with triple vaccination: a study based on vaccinations in Sweden 1959-65. *Br Med J*. 1967 Nov 11;4(5575):320-3. PMID: 6053613. PMCID: PMC1748773.
- [44] Kulenkampff M, Schwartzman JS, Wilson J. Neurological complications of pertussis inoculation. *Arch Dis Child*. 1974 Jan;49(1):46-9. PMID: 4818092. PMCID: PMC1648839.
- [45] Dick GWA. Convulsive disorders in young children. *Proc R Soc Med*. 1974 May;67(5):371-2.
- [46] Stewart GT. Vaccination against whooping-cough. Efficacy versus risks. *Lancet*. 1977 Jan 29;1(8005):234-7. PMID: 64761.
- [47] Miller DL, Ross EM, Alderslade R, Bellman MH, Rawson NSB. Pertussis immunization and serious acute neurological illness in children. *Br Med J*. 1981;282:1595-99.
- [48] Placebo-controlled trial of two acellular pertussis vaccines in Sweden--protective efficacy and adverse events. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet*. 1988 Apr 30;1(8592):955-60. PMID: 2896826. Erratum in: *Lancet* 1988 May 28;1(8596):1238.

- [49] License application for pertussis vaccine withdrawn in Sweden. *Lancet* 1989;I:114.
- [50] Halperin SA, Scheifele D, Barreto L, Pim C, Guasparini R, Medd L, Meekison W, Eastwood BJ. Persistence of Pertussis in an Immunized Population: Results of the Nova Scotia Enhanced Pertussis Surveillance Program. *J. Pediatr.* 1989 Nov;115(5 Pt 1):686-93. PMID: 2809899.
- [51] Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med.* 1996 Feb 8;334(6):349-55. PMID: 8538705.
- [52] Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, Giammanco A, Panei P, Blackwelder WC, Klein DL, Wassilak SG. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med.* 1996 Feb 8;334(6):341-8. PMID: 8538704.
- [53] Liese JG, Meschievitz CK, Harzer E, Froeschle J, Hosbach P, Hoppe JE, Porter F, Stojanov S, Niinivaara K, Walker AM, Belohradsky BH. Efficacy of a two-component acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1997 Nov;16(11):1038-44. PMID: 9384336.
- [54] Trollfors B, Taranger J, Lagergard T, et al. A placebo-controlled trial of a pertussis-toxoid vaccine. *N Engl J Med.* 1995 Oct 19;333(16):1045-50. PMID: 7675047.
- [55] Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1997 Mar 28;46(RR-7):1-25. PMID: 9091780.
- [56] Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, Giammanco A; Stage III Working Group. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics.* 2001 Nov;108(5):E81. PMID: 11694665.
- [57] Vickers D, Ross AG, Mainar-Jaime RC, Neudorf C, Shah S. Whole-cell and acellular pertussis vaccination programs and rates of pertussis among infants and young children. *CMAJ.* 2006 Nov 7;175(10):1213-7. PMID: 17098950. PMCID: PMC1626510.
- [58] Tinnion ON, Hanlon M. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001478. PMID: 10796648.
- [59] National Advisory Committee on Immunization. Prevention of pertussis in adolescents and adults. *Can Commun Dis Rep.* 2003 Sep 1;29:1-9. PMID: 14526692.
- [60] Srugo I, Benilevi D, Madeb R, Shapiro S, Shohat T, Somekh E, Rimmar Y, Gershtein V, Gershtein R, Marva E, Lahat N. Pertussis infection in fully vaccinated children in day-care centers, Israel. *Emerg Infect Dis.* 2000 Sep-Oct;6(5):526-9. PMID: 10998384. PMCID: PMC2627963.
- [61] Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Keitel W, Edwards K, Lee M, Treanor J, Greenberg DP, Barenkamp S, Bernstein DI, Edelman R; APERT Study Group. Bordetella Pertussis infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis.* 2006 Jul 15;43(2):151-7. Epub 2006 Jun 5. PMID: 16779740.
- [62] Rothstein E, Edwards K. Health burden of pertussis in adolescents and adults. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 May;24(5 Suppl):S44-7. PMID: 15876923.
- [63] Forsyth K, Tan T, von König CH, Caro JJ, Plotkin S. Potential strategies to reduce the burden of pertussis. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 May;24(5 Suppl):S69-74. PMID: 15876930.
- [64] Blakely TA, Mansoor O, Baker M. The 1996 pertussis epidemic in New Zealand: vaccine effectiveness. *N Z Med J.* 1999 Apr 9;112(1085):118-20. PMID: 10326800
- [65] de Melker HE, Conyn-van Spaendonck MA, Rümke HC, van Wijngaarden JK, Mooi FR, Schellekens JF. Pertussis in The Netherlands: an outbreak despite high levels of immunization with whole-cell vaccine. *Emerg Infect Dis.* 1997 Apr-Jun;3(2):175-8. PMID: 9204299. PMCID: PMC2627603
- [66] Fine PE, Clarkson JA. Reflections on the efficacy of pertussis vaccines. *Rev Infect Dis.* 1987 Sep-Oct;9(5):866-83. PMID: 3317732
- [67] Grimprel E, Bégué P, Anjak I, Njamkepo E, François P, Guiso N. Long-term human serum antibody responses after immunization with whole-cell pertussis vaccine in France. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1996 Jan;3(1):93-7. PMID: 8770511. PMCID: PMC170254
- [68] Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988 Feb 27;296(6622):612-4. PMID: 3126927. PMCID: PMC2545243
- [69] Lambert HJ. Epidemiology of a small pertussis outbreak in Kent county, Michigan. *Public Health Rep.* 1965 Apr;80:365-9. PMID: 14279983. PMCID: PMC1919641
- [70] Lugauer S, Heining U, Cherry JD, Stehr K. Long-term clinical effectiveness of an acellular pertussis component vaccine and a whole cell pertussis component vaccine. *Eur J Pediatr.* 2002 Mar;161(3): 142-6. PMID: 11998910
- [71] He Q, Viljanen MK, Nikkari S, Lyytikäinen R, Mertsola J. Outcomes of Bordetella pertussis infection in different age groups of an immunized population. *J Infect Dis.* 1994 Oct;170(4):873-7. PMID: 7930729. DOI: 10.1093/infdis/170.4.873
- [72] Deville JG, Cherry JD, Christenson PD, Pineda E, Leach CT, Kuhls TL, Viker S. Frequency of unrecognized Bordetella pertussis infections in adults. *Clin Infect Dis.* 1995 Sep;21(3):639-42. PMID: 8527557.
- [73] Infanrix Hexa. Súhrn charakteristických vlastností lieku. WC500032505.
- [74] Christie CD, Marx ML, Marchant CD, Reising SF. The 1993 epidemic of pertussis in Cincinnati. Resurgence of disease in a highly immunized population of children. *N Engl J Med.* 1994 Jul 7;331(1):16-21. PMID: 8202096.
- [75] Rosenthal S, Strebel P, Cassiday P, Sanden G, Brusuelas K, Wharton M. Pertussis infection among adults during the 1993 outbreak in Chicago. *J Infect Dis.* 1995 Jun;171(6):1650-2. PMID: 7769311
- [76] Yaari E, Yafe-Zimmerman Y, Schwartz SB, Slater PE, Shvartzman P, Andoren N, Branski D, Kerem E. Clinical manifestations of Bordetella pertussis infection in immunized children and young adults. *Chest.* 1999 May;115(5):1254-8. PMID: 10334136. DOI: 10.1378/chest.115.5.1254
- [77] Aoyama T, Takeuchi Y, Goto A, Iwai H, Murase Y, Iwata T. Pertussis in adults. *Am J Dis Child.* 1992 Feb;146(2):163-6. PMID: 1733144.
- [78] Cromer BA, Goydos J, Hackell J, Mezzatesta J, Dekker C, Mortimer EA. Unrecognized pertussis infection in adolescents. *Am J Dis Child.* 1993 May;147(5):575-7. PMID: 8488807
- [79] Nelson JD. The changing epidemiology of pertussis in young infants. The role of adults as reservoirs of infection. *Am J Dis Child.* 1978 Apr;132(4):371-3. PMID: 645653
- [80] Baron S, Njamkepo E, Grimprel E, Begue P, Desenclos JC, Drucker J, Guiso N. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 May;17(5):412-8. PMID: 9613656
- [81] Baron S, Njamkepo E, Grimprel E, Begue P, Desenclos JC, Drucker J, Guiso N. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 May;17(5):412-8. PMID: 9613656
- [82] Fine PE, Clarkson JA. The recurrence of whooping cough: possible implications for assessment of vaccine efficacy. *Lancet.* 1982 Mar 20;1(8273):666-9. PMID: 6121976
- [83] Long SS, Welkon CJ, Clark JL. Widespread silent transmission of pertussis in families: antibody correlates of infection and symptomatology. *J Infect Dis.* 1990 Mar;161(3):480-6. PMID: 2313126. DOI: 10.1093/infdis/161.3.480
- [84] Tran Minh NN, He Q, Edelman K, Olander RM, Viljanen MK, Arvilommi H, Mertsola J. Cell-mediated immune responses to antigens of Bordetella pertussis and protection against pertussis in school children. *Pediatr Infect Dis J.* 1999 Apr;18(4):366-70. PMID: 10223692
- [85] Le T, Cherry JD, Chang SJ, Knoll MD, Lee ML, Barenkamp S, Bernstein D, Edelman R, Edwards KM, Greenberg D, Keitel W, Treanor J, Ward JI; APERT Study. Immune responses and antibody decay after immunization of adolescents and adults with an acellular pertussis vaccine: the APERT Study. *J Infect Dis.* 2004 Aug 1;190(3):535-44. Epub 2004 Jul 7. PMID: 15243929.

- [86] Barkin RM, Pichichero ME. Diphtheria-pertussis-tetanus vaccine: reactivity of commercial products. *Pediatrics*. 1979 Feb;63(2):256-60. PMID: 440817.
- [87] Pittman M. The concept of pertussis as a toxin-mediated disease. *Pediatr Infect Dis*. 1984 Sep-Oct;3(5):467-86. PMID: 6093069.
- [88] Drost R. [Traumatic tetanus, the cross of physicians. A presentation in view of daily dental practice]. *ZWR*. 1979 Apr 25;88(8):360-2,365-7. PMID: 377846.
- [89] CDC. The Pink Book – Chapter 17. Polio  
<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/polio.pdf>
- [90] Intensive Immunization Programs Y4in8/4:Im6 - Hearings Before the Committee on Interstate and Foreign Commerce, House of Representatives, 87th Congress, 2nd Session on H.R. 10541, 1962 May 15-16, at 94, Washington DC: US Government Printing Office, 1962, pp. 94-112.
- [91] Ratner H, Cox HR, Greenberg BG, Kleinman H, Meier P. The present status of polio vaccines. *Ill Med J* 1960 Aug-Sep;84-93,160-168
- [92] Ratner H. A premature Salk Vaccine. April 19, 1956. A plea to the Illinois Medical Society. *Child & Family* 1988;20(3):255-263.
- [93] Ratner H. The Untold Vaccine Story. *Child & Family* 1988;20(3):264-9.
- [94] Ratner H. An Untold Vaccine Story. The Poliomyelitis Surveillance unit. *Child & Family* 1993;21(3):253-263.
- [95] Ratner H. An Untold Vaccine Story. *Child & Family* 1988;20(1):50-9.
- [96] Redeker. A German Official Indicts Salk Vaccine. *Child & Family* 1988;20(1):59-60.
- [97] Ratner H. The Devil's Advocate and the Salk Vaccine Program: 1955. A Contribution Toward an Objective Evaluation. *Child & Family* 1988;20(1):61-9.
- [98] Shannon JA. N.I.H.-Contribution to Biological Knowledge. *Child & Family* 1988;20(1):70-75.
- [99] Ratner H. An Untold Vaccine Story. *Child & Family* 1988;20(1):139
- [100] Ratner H. The Devil's Advocate and the Salk Vaccine Program: 1955. A Contribution Toward an Objective Evaluation. *Child & Family* 1988;20(1):140-157
- [101] Weingart CL, Keitel WA, Edwards KM, Weiss AA. Characterization of bactericidal immune responses following vaccination with acellular pertussis vaccines in adults. *Infect Immun*. 2000 Dec;68(12):7175-9. PMID: 11083851. PMCID: PMC97836. DOI:10.1128/IAI.68.12.7175-7179.2000
- [102] Cherry JD, Gornbein J, Heining U, Stehr K. A search for serologic correlates of immunity to Bordetella pertussis cough illnesses. *Vaccine*. 1998 Dec;16(20):1901-6. PMID:9796041. DOI:10.1016/S0264-410X(98)00226-6
- [103] Alderson M. International Mortality Statistics (Washington, DC: Facts on File, 1981), pp. 177-78.
- [104] CDC. Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, Biellik RJ, Brink EW, Kew OM, Pallansch MA, Orenstein WA, Hinman AR. Epidemiology of poliomyelitis in U.S. one decade after the last reported case of indigenous wild virus associated disease. *Clin Infect Dis*. 1992 Feb;14(2):568-79. PMID: 1554844
- [105] Gorman Ch. When the vaccine causes the polio. *Time* 1995 Oct 30:83.
- [106] Shaw D. Unintended casualties in war on polio. *Philadelphia Inquirer* 1993 June 6:A1.
- [107] Harry NM. The recovery period in anterior poliomyelitis. *Br Med J*. 1938 Jan 22;1(4020):164-167. PMID: 20781190. PMCID: PMC2092903.
- [108] Sharrard WJ. Muscle recovery in poliomyelitis. *J Bone Joint Surg Br*. 1955 Feb;37-B(1):63-79. PMID: 14353952
- [109] Affeldt JE, West HF, Landauer KS, Wendland LV, Arata NN. Functional and vocational recovery in severe poliomyelitis. *Clin Orthop*. 1958;12:16-21. PMID: 13619073.
- [110] Hollenberg C, Desmarais MH, Frihagen L, Dale A. The late effects of spinal poliomyelitis. *Can Med Assoc J*. 1959 Sep 1;81:343-7. PMID: 14402660. PMCID: PMC1831397
- [111] Ramlow J, Alexander M, LaPorte R, Kaufmann C, Kuller L. Epidemiology of the post-polio syndrome. *Am J Epidemiol*. 1992 Oct 1;136(7):769-86. PMID: 1442743
- [112] Klenner FR. The Treatment of Poliomyelitis and Other Virus Diseases with Vitamin C. *South Med Surg*. 1949 Jul;111(7):209-14. PMID:18147027.
- [113] M Beddow Bayly, M.R.C.S., L.R.C.P. The story of the Salk anti-poliomyelitis vaccine. 1956
- [114] editor of the *Lancet* (April 23, 1955, p. 851
- [115] Klenner FR. Poliomyelitis vaccine: The authorities speak. *Tri-State Med J*. 1956 Mar.
- [116] Hartley P, Tulloch WJ, Anderson M, Davidson WA, Grant J, Jamieson WM, Neubauer C, Norton R, Robertson GH. A study of diphtheria in two areas of Great Britain; a summary of Medical Research Council Special Report No. 272. *Mon Bull Minist Health Public Health Lab Serv*. 1951 Jun;10:143-7. PMID: 14852897
- [117] *Lancet* 1955 May 14:1018
- [118] McHammon. *BMJ* 1954 Mar 13:636
- [119] *Lancet* 1950 Apr 8
- [120] Francis T Jr, Korns RF, Voight RB, Boisen M, Hemphill FM, Napier JA, Tolchinsky E. An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials. *Am J Public Health Nations Health*. 1955 May;45(5 Pt 2):1-63. PMID: 14361811. PMCID: PMC1623116
- [121] Meier P. Safety testing of poliomyelitis vaccine. *Science*. 1957 May 31;125(3257):1067-71. PMID: 13432758. DOI:10.1126/science.125.3257.1067
- [122] Marks HM. A conversation with Paul Meier. Interview by Harry M Marks. *Clin Trials*. 2004 Feb;1(1):131-8. PMID: 16281468. doi: 10.1191/1740774504cn011xx
- [123] Strebel PM, Aubert-Combiescu A, Ion-Nedelcu N, Biberi-Moroceanu S, Combiescu M, Sutter RW, Kew OM, Pallansch MA, Patriarca PA, Cochi SL. Paralytic poliomyelitis in Romania, 1984-1992. Evidence for a high risk of vaccine-associated disease and reintroduction of wild-virus infection. *Am J Epidemiol*. 1994 Dec 15;140(12):1111-24. PMID: 7998593
- [124] Eggers M, Terletskaia-Ladwig E, Rabenau HF, Doerr HW, Diedrich S, Enders G, Enders M. Immunity status of adults and children against poliomyelitis virus type 1 strains CHAT and Sabin (LSc-2ab) in Germany. *BMC Infect Dis*. 2010 Dec 9;10:347. PMID: 21143885. PMCID: PMC3022830
- [125] Salk JE. Present status of the problem of vaccination against poliomyelitis. *Am J Public Health Nations Health*. 1955 Mar;45(3):285-97. PMID: 14350119. PMCID: PMC1623144
- [126] The present status of oral live poliovirus vaccines. *Can Med Assoc J*. 1960 Sep 10;83:606-7. PMID: 13856943. PMCID: PMC1938648
- [127] Winter PA, Krynauw JD, Marais GA. Artificial herd immunity to poliomyelitis in a semirural community in South Africa. *S Afr Med J*. 1981 Dec 5;60(23):889-90. PMID: 6272430
- [128] Zacek K, Adam E, Adamova V, Burian V, Rezacova D, Skridlovska E, Vaneckova N, Vonka V. Mass oral (Sabin) poliomyelitis vaccination. Virological and serological surveillance in Czechoslovakia, 1958-9 and 1960. *Br Med J*. 1962 Apr 21;1(5285):1091-8. PMID: 14009509. PMCID: PMC1958416
- [129] Slonim D, Svandová E, Strnad P, Benes C. A history of poliomyelitis in the Czech Republic--Part I. *Cent Eur J Public Health*. 1993 Jun;1(1):53-6. PMID: 8305892
- [130] Slonim D, Svandová E, Strnad P, Benes C. A history of poliomyelitis in the Czech Republic--Part II. *Cent Eur J Public Health*. 1994 Dec;2(2):88-90. PMID: 7697028
- [131] Slonim D, Svandová E, Strand P, Benes C. History of poliomyelitis in the Czech Republic--Part III. *Cent Eur J Public Health*. 1995 Aug;3(3):124-6. PMID: 8535366
- [132] Matyášová I. [Poliomyelitis surveillance in the Czech Republic from the start of vaccination to the certification of eradication in the European Region]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2005 Feb;54(1):16-20. PMID: 15807383

- [133] Falleiros Carvalho LH, Weckx LY. Universal use of inactivated polio vaccine. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 Jul;82(3 Suppl):S75-82. Epub 2006 Jun 21. PMID: 16794745. DOI: 10.2223/JPED.1493
- [134] Hewlett EL. Pertussis: current concepts of pathogenesis and prevention. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 Apr;16(4 Suppl):S78-84. PMID: 9109161.
- [135] Plotkin SA, Cadoz M. The acellular pertussis vaccine trials: an interpretation. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 May;16(5):508-17; discussion 517-9. PMID: 9154547
- [136] Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine*. 1998 Dec;16(20):1907-16. PMID: 9796042
- [137] Mudur GS. Mutated virus confirms polio vaccine fears. *The Telegraph, Calcutta, India*. 2010 Oct 24. [http://www.telegraphindia.com/1101024/jsp/nation/story\\_13094132.jsp](http://www.telegraphindia.com/1101024/jsp/nation/story_13094132.jsp)
- [138] Bodian D, Francis T Jr, Larson C, Salk JE, Shope RE, Smadel JE, Shannon JA. Interim report, Public Health Service Technical Committee on Poliomyelitis Vaccine. *J Am Med Assoc*. 1955 Dec 10;159(15):1444-7. PMID: 13271093
- [139] Langmuir AD, Nathanson N, Hall WJ. Surveillance of poliomyelitis in the United States in 1955. *Am J Public Health Nations Health*. 1956 Jan;46(1):75-88. PMID: 13275632. PMCID: PMC1623417
- [140] Greenberg BG, Koomen J. Observations on the Effectiveness of the Poliomyelitis Vaccine in North Carolina during 1955. Paper presented on April 20, 1956 to joint meeting of Biometric Society & Institute of Mathematical Statistics at Princeton, N.J. Also: Poliomyelitis Surveillance Report 1956 May 11;(7).
- [141] Expert committee on poliomyelitis; first report. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1954 Apr;81:1-69. PMID: 13157435
- [142] Barr RN, Bauer H, Kleinman H, Johnson EA, Martins DA, Silva M, Kimball AC, Cooney MK. Use of orally administered live attenuated polioviruses as a vaccine in a community setting: a controlled study. *J Am Med Assoc*. 1959 Jun 20;170(8):893-905. PMID: 13654037
- [143] Dalldorf G, Kelly S. Antigenic potency of poliovirus vaccines. *Am J Hyg*. 1956 Sep;64(2):243-58. PMID: 13362234
- [144] Gard S. [Anti-poliomyelitis vaccination]. *Sven Lakartidn*. 1956 Jan 20;53(3):121-35. PMID: 13311782.
- [145] Meningitis Questions & Answers. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd, Atlanta, GA 30333, 800-CDC-INFO, (800-232-4636), TTY: (888) 232-6348 <http://www.cdc.gov/meningitis/about/faq.html>
- [146] Brownlee KA. Statistics of the 1954 polio vaccine trials (The Francis Report). *J Am Statist Assoc*. 1955 Dec.
- [147] Klenner FR. Poliomyelitis vaccine: Brodie vs. Salk. *Tri-State Med J*. 1955 July.
- [148] Scheele LH. *Technical report*. 1955 June
- [149] *Child & Family* 1980;19:208-9.
- [150] Bundesen HN, Graning HM, Goldberg EL, Bauer FC. Preliminary report and observations on the 1956 poliomyelitis outbreak in Chicago; with an evaluation of the large-scale use of Salk vaccine, particularly in the face of a sharply rising incidence. *J Am Med Assoc*. 1957 Apr 27;163(17):1604-19. PMID: 13415929
- [151] Ratner H. Poliomyelitis vaccine. *J Am Med Assoc*. 1956 Jan 21;160(3):231-2. PMID: 13278181
- [152] Langmuir A. Inactivated virus vaccines: Protective efficacy. In *Poliomyelitis: Papers and Discussions Presented at the Fifth International Poliomyelitis Conference*, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1964, p.105.
- [153] Redeker. Experiences with the Salk vaccine in the United States and a critical evaluation of the results. Report of the Federal Health Board of West Germany, pp.1-86, Coblenz, West Germany, Feb. 1956.
- [154] Eyer, Herken, Horing, Pette, Seiffert, Traub, Weber. An Evaluation of the Protective Immunization against Poliomyelitis – Report of the Scientific Committee. *Munchener Medizinische Wochenschrift*. 1956 Apr 6.
- [155] Poliomyelitis Advisory Committee Reports. *N Engl J Med* 1955 Dec 1;253:992-3.
- [156] Veldee MV. Regarding Salk Vaccine. *N Engl J Med* 1955 Sep 15; 253:483-4.
- [157] Wilson GS. *J Am Med Assoc*. 1955 Sep 24;159:394
- [158] Cuba IPV Study Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of inactivated poliovirus vaccine in Cuba. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1536-44. PMID: 17429085
- [159] Henry JL, Jaikaran ES, Davies JR, Tomlinson AJ, Mason PJ, Barnes JM, Beale AJ. A study of poliovaccination in infancy: excretion following challenge with live virus by children given killed or living poliovaccine. *J Hyg (Lond)*. 1966 Mar;64(1):105-20. PMID: 5219018.PMCID: PMC2134687
- [160] Máderová, E., Sláčíková, M. Cernáková, B., Sobotová, Z., Nadová, K. (Public Health Authority of the Slovak Republic, Bratislava, Slovakia.) First isolation of vaccine-derived poliovirus in Slovakia. *Eurosurveillance* 2005 Aug 18;10(8):E050818.3. PMID: 16785687.
- [161] Kew O, Wright P, Agol V, et al. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull World Health Organ* 2008; 82 (1): 16–23. PMID 15106296.
- [162] Fox, Maggie (2002-03-15). Polio in Haiti linked to incomplete vaccinations: Virus can mutate and kill. National Post (Canada).
- [163] Liang X, Zhang Y, Xu W, et al. An outbreak of poliomyelitis caused by type 1 vaccine-derived poliovirus in China. *J Infect Dis* 2006; 194 (5): 545–51. doi:10.1086/506359. PMID 16897650.
- [164] Mutant polio virus spreads in Nigeria. CBS News. Associated Press. August 14, 2009.
- [165] Update on vaccine-derived polioviruses--worldwide, January 2006–August 2007. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 56 (38): 996–1001. September 2007. PMID 17898693.
- [166] The World Book Encyclopedia. 1994;13:345.
- [167] Krishnamurthy KA, Anantharaman V. Measles a dangerous disease: a study of 1000 cases in Madurai. *Indian Pediatr*. 1974 Apr;11(4):267-71. PMID:4421791.
- [168] Morley D. Severe measles: some unanswered questions. *Rev Infect Dis*. 1983 May-Jun;5(3):460-2. PMID:6878999.
- [169] Fisher BL. The Consumer's Guide to Childhood Vaccines. Vienna, VA. National Vaccine Information Center. 1987:18.
- [170] Moskowitiz R. Immunizations: the other side. *Mothering* 1984 Spring:34.
- [171] Mendelsohn R. How to raise a Healthy Child...In Spite of Your Doctor. Ballantine Books, 1987:236-7.
- [172] Neustaedter R. The Vaccine Guide. North Atlantic Books, 1996:142.
- [173] CDC, U.S. Measles, mumps and rubella: what you need to know. Department of Health and Human Services, 1991 Oct 15:1.
- [174] Marinova L, Muscat M, Mihneva Z, Kojouharova M. An update on an ongoing measles outbreak in Bulgaria, April–November 2009. *Euro Surveill*. 2009 Dec 17;14(50). pii: 19442. PMID:20070938.
- [175] *Clin Infect Dis* 1994 Sept:493
- [176] Omen APC. Clinical Experience of hypovitamin A. *Fed Proc*. 1958;17:111-124.
- [177] Sommer A, Katz J, Tarwotjo I. Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr*. 1984 Nov;40(5):1090-5. PMID:6496388. <http://www.ajcn.org/content/40/5/1090.long>
- [178] Sommer A, Tarwotjo I, Djunaedi E, West KP Jr, Loeden AA, Tilden R, Mele L. Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality. A randomised controlled community trial. *Lancet*. 1986 May 24;1(8491):1169-73. PMID:2871418.
- [179] Barclay AJ, Foster A, Sommer A. Vitamin A supplements and mortality related to measles: a randomised clinical trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Jan 31;294(6567):294-6. PMID:3101849. PMCID:PMC1245303.
- [180] Keusch GT. Vitamin A supplements--too good not to be true. *N Engl J Med*. 1990 Oct 4;323(14):985-7. PMID:2119483.

- [181] Frieden TR, Sowell AL, Henning KJ, Huff DL, Gunn RA. Vitamin A levels and severity of measles. New York City. *Am J Dis Child*. 1992 Feb;146(2):182-6. PMID:1285727.
- [182] Hatun S, Teziç T, Kunak B, Cengiz AB. Vitamin A levels of children with measles in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr*. 1995 Jul-Sep;37(3):193-200. PMID:7502355.
- [183] Butler JC, Havens PL, Sowell AL, Huff DL, Peterson DE, Day SE, Chusid MJ, Bennin RA, Circo R, Davis JP. Measles severity and serum retinol (vitamin A) concentration among children in the United States. *Pediatrics*. 1993 Jun;91(6):1176-81. PMID:8502524.
- [184] Varavithya W, Stoecker B, Chaiyaratana W, Kittikool J. Vitamin A status of Thai children with measles. *Trop Geogr Med*. 1986 Dec;38(4):359-61. PMID:3810839.
- [185] Courtright P, Fine D, Broadhead RL, Misoya L, Vagh M. Abnormal vitamin A cytology and mortality in infants aged 9 months and less with measles. *Ann Trop Paediatr*. 2002 Sep;22(3):239-43. PMID:12369488.
- [186] Yalçın SS, Yurdakök K, Ozalp I, Coşkun T. The effect of live measles vaccines on serum vitamin A levels in healthy children. *Acta Paediatr Jpn*. 1998 Aug;40(4):345-9. PMID:9745778.
- [187] Klenner FR. The Treatment of Poliomyelitis and Other Virus Diseases with Vitamin C. *South Med Surg*. 1949 Jul;111(7):209-14. PMID:18147027.
- [188] Klenner FR. Massive doses of vitamin C and the virus diseases. *South Med Surg* 1951;113(4):101-7. PMID:14855098.
- [189] Klenner FR. The Use of Vitamin C as an Antibiotic. *J Appl Nutr*. 1953;6:274-8.
- [190] Klenner FR. Significance of high daily intake of ascorbic acid in preventive medicine. *J Int Acad Prev Med*. 1974;1(1):45-69.
- [191] Lendon H. Smith, M.D. Clinical Guide to the Use of Vitamin C. Tacoma, WA: Life Sciences Press. 1991. ISBN 0-943685-13-3. Adaptované z publikácie: Vitamin C as a Fundamental Medicine: Abstracts of Dr. Frederick R. Klenner, M.D.'s Published and Unpublished Work. Tacoma, WA: Life Sciences Press. Prvý výťažok 1988. ISBN 0-943685-01-X. Reprint: 1991 E.T.Printing – 85615 McDaniel Rd. Milton-Freewater, OR 97862. ISBN 0-943685-13-3.
- [192] Daňnow I. Preliminary Note on the Treatment of Herpes and Shingles With Vitamin C (Ascorbic Acid). *Annals of Dermatology and Syphiligraphie* 1936 7E Série;7(9).
- [193] Dalldorf G. Vitamin C in Health and Disease. W. B. Saunders, 1945:291-305.
- [194] Witsenburg Bc. Measles mortality and therapy. Pp26-27. From an abstract of a 1967-1968 measles epidemic study conducted in Ghana.
- [195] Ahmady AS, Samadi AR. The adverse effects of antipyretics in measles. *Indian Pediatr*. 1981 Jan;18(1):49-52. PMID:6973542.
- [196] Buttram H. In a foreword to Vaccines: Are they really Safe and Effective? By Neil Z. Miller. Santa Fe, New Mexico: New Atlantean Press, 2008:10.
- [197] Ackerman Z, Flugelman MY, Wax Y, Shouval D, Levy M. Hepatitis during measles in young adults: possible role of antipyretic drugs. *Hepatology*. 1989 Aug;10(2):203-6. PMID:2744732
- [198] Havinga WH. Managing measles. Giving paracetamol for fever is unnecessary. *BMJ*. 1997 Jun 7;314(7095):1692; author reply 1692-3. PMID:9193309. PMID:PMC2126839.
- [199] Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the States during the 20th century. *JAMA*. 1999 Jan 6;281(1):61-6. PMID:9892452.
- [200] Alderson M. International Mortality Statistics. Washington, DC: Facts on File, 1981:182-3.
- [201] Gold E. Current progress in measles eradication in the U.S. *Infect Med*. 1997;14(4):297-300,310.
- [202] Robertson SE, Markowitz LE, Berry DA, Dini EF, Orenstein WA. A million dollar measles outbreak: epidemiology, risk factors, and a selective revaccination strategy. *Public Health Rep*. 1992 Jan-Feb;107(1):24-31. PMID:1738804. PMID:PMC1403597.
- [203] Cherry JD. The 'new' epidemiology of measles and rubella. *Hosp Pract*. 1980 Jul;15(7):49-57. PMID:7399493.
- [204] Neuzil KM. Eradication of polio, measles and hib. Third Annual Conference on Vaccine Research 2000. [www.id.medscape.com/Medscape/CNO/2000/CVR/CVR-02.html](http://www.id.medscape.com/Medscape/CNO/2000/CVR/CVR-02.html)
- [205] Centers for Disease Control (CDC). Measles vaccination levels among selected groups of preschool-aged children-- States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1991 Jan 18;40(2):36-9. PMID:1898670.
- [206] Schlenker TL, Bain C, Baughman AL, Hadler SC. Measles herd immunity. The association of attack rates with immunization rates in preschool children. *JAMA*. 1992 Feb 12;267(6):823-6. PMID:1732654.
- [207] WHO Copenhagen. Expanded programme on immunization – report of the meeting of national programme managers. 1989.
- [208] Böttiger M, Christenson B, Romanus V, Taranger J, Strandell A. Swedish experience of two dose vaccination programme aiming at eliminating measles, mumps, and rubella. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Nov 14;295(6608):1264-7. PMID:3120971. PMID:PMC1248321.
- [209] Frank JA et al. Measles elimination – final impediments. In an abstract of the 20th Immunization Conference Proceedings 1985:22.
- [210] Sencer DJ, Dull HB, Langmuir AD. Epidemiologic basis for eradication of measles in 1967. *Public Health Rep*. 1967 Mar;82(3):253-6. PMID:4960501. PMID:PMC1919891.
- [211] Hinman AR, Brandling-Bennett AD, Nieburg PI. The opportunity and obligation to eliminate measles from the States. *JAMA*. 1979 Sep 14;242(11):1157-62. PMID:470069.
- [212] Albonico H, Klein P et al. The immunization campaign against measles, mumps and rubella – coercion leading to a realm of uncertainty: medical objections to a continued MMR immunization campaign in Switzerland. *JAM* 1992;9(1).
- [213] Levy DL. The future of measles in highly immunized populations. A modeling approach. *Am J Epidemiol*. 1984 Jul;120(1):39-48. PMID:6741921.
- [214] Pan American Health Organisation. Global measles eradication: target 2010? *EPI Newsletter*, 1996 August;XVIII. [www.165.158.1.110/english/svi/sne1804.htm](http://www.165.158.1.110/english/svi/sne1804.htm)
- [215] Tayil SE, El-Shazly MK, El-Amrawy SM, Ghouneim FM, Abou Khatwa SA, Masoud GM. Sero-epidemiological study of measles after 15 years of compulsory vaccination in Alexandria, Egypt. *East Mediterr Health J*. 1998 Dec;4(3):437-47.
- [216] Coetzee N, Hussey GD, Visser G, Barron P, Keen A. The 1992 measles epidemic in Cape Town--a changing epidemiological pattern. *S Afr Med J*. 1994 Mar;84(3):145-9. PMID: 7740350; UI: 95258851.
- [217] Sutcliffe PA, Rea E. Outbreak of measles in a highly vaccinated secondary school population. *CMAJ*. 1996 Nov 15;155(10):1407-13. PMID: 8943928; UI: 97099351.
- [218] Boulianne N, De Serres G, Duval B, Joly JR, Meyer F, Déry P, Alary M, Le Hénaff D, Thériault N. [Major measles epidemic in the region of Quebec despite a 99% vaccine coverage]. *Can J Public Health*. 1991 May-Jun;82(3):189-90. French. PMID: 1884314; UI: 91356447.
- [219] van Eijndhoven MJ, Rümke HC, Bosman A, van Dijk WC, Hirsch R, van Binnendijk RS. [A measles epidemic in an adequately vaccinated middle school population]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1994 Nov 26;138(48):2396-400. Dutch. PMID: 7990987; UI: 95082975.
- [220] Paunio M, Peltola H, Valle M, Davidkin I, Virtanen M, Heinonen OP. Explosive school-based measles outbreak: intense exposure may have resulted in high risk, even among revaccinees. *Am J Epidemiol*. 1998 Dec 1;148(11):1103-10. PMID: 9850133.
- [221] Faich GA, Bernier R, McCord R. Measles outbreak in Rhode Island. *Public Health Rep*. 1981 May-Jun;96(3):264-6. PMID:7232687. PMID:PMC1424203.
- [222] Centers for Disease Control (CDC). Measles on a college campus—Ohio. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1985 Feb 22;34(7):89-90. PMID:3918249.
- [223] Centers for Disease Control (CDC). Measles in an immunized school-aged population--New Mexico. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1985 Feb 1;34(4):52-4, 59. PMID:392049.
- [224] CDC, MMWR 1987 June 6, citované v: O'Mara P. Vaccination: The Issue of Our Times. Santa Fe, NM: *Mothering Magazine*, 1997:78.

- [225] Markowitz LE, Preblud SR, Orenstein WA, Rovira EZ, Adams NC, Hawkins CE, Hinman AR. Patterns of transmission in measles outbreaks in the States, 1985-1986. *N Engl J Med*. 1989 Jan 12;320(2):75-81. PMID:2911293.
- [226] Minnesota Department of Health. Measles summary, 1987.
- [227] Centers for Disease Control (CDC). Measles—Quebec. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1989 May 12;38(18):329-30. PMID:2496294.
- [228] Centers for Disease Control (CDC). Measles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1989 May 12;38(18):329-30.
- [229] Resnick SK. Should you get vaccinated against measles? *Natural Health* 1992 Jan/Feb:30.
- [230] Centers for Disease Control (CDC). Measles-- States, 1990. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1991 Jun 7;40(22):369-72. PMID:2034203.
- [231] CDC. U.S. Childhood Immunization Update: Measles. 1997 March.
- [232] Agócs MM, Markowitz LE, Straub I, Dömök I. The 1988-1989 measles epidemic in Hungary: assessment of vaccine failure. *Int J Epidemiol*. 1992 Oct;21(5):1007-13. PMID:1468837.
- [233] FDA. FDA workshop to review warnings, use instructions, and precautionary information [on vaccines]. Rockland, Maryland: FDA, 1992 September 18:27.
- [234] Edmonson MB, Addiss DG, McPherson JT, Berg JL, Circo SR, Davis JP. Mild measles and secondary vaccine failure during a sustained outbreak in a highly vaccinated population. *JAMA*. 1990 May 9;263(18):2467-71. PMID:2278542.
- [235] Transmission of measles among a highly vaccinated school population--Anchorage, Alaska, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999 Jan 8; 47(51-52):1109-11. PMID: 9921727.
- [236] Centers for Disease Control (CDC). Measles in an immunized school-aged population--New Mexico. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1985 Feb 1;34(4):52-4, 59. PMID: 3920498.
- [237] Centers for Disease Control (CDC). Measles outbreak among vaccinated high school students--Illinois. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1984 Jun 22;33(24):349-51. PMID: 6427582.
- [238] Gustafson TL, Lievens AW, Brunell PA, Moellenberg RG, BATTERY CM, Sehulster LM. Measles outbreak in a fully immunized secondary-school population. *N Engl J Med*. 1987 Mar 26;316(13): 771-4. PMID: 3821823.
- [239] Roberts RJ, Sandifer QD, Evans MR, Nolan-Farrell MZ, Davis PM. Reasons for non-uptake of measles, mumps, and rubella catch up immunisation in a measles epidemic and side effects of the vaccine. *BMJ*. 1995 Jun 24;310(6995):1629-32. PMID: 7795447; UI: 95315783.
- [240] Aaby P, Knudsen K, Jensen TG, Thårup J, Poulsen A, Sodemann M, da Silva MC, Whittle H. Measles incidence, vaccine efficacy, and mortality in two urban African areas with high vaccination coverage. *J Infect Dis*. 1990 Nov;162(5):1043-8. PMID: 2230232; UI: 91037153.]
- [241] Cohn ML, Robinson ED, Faerber M, Thomas D, Geyer S, Peters S, Martin M, Martin A, Sobel D, Jones R, et al. Measles vaccine failures: lack of sustained measles specific immunoglobulin G responses in revaccinated adolescents and young adults. *Pediatr Infect Dis J*. 1994 Jan;13(1):34-8. PMID: 8170730.
- [242] Yuan L. Measles outbreak in 31 schools: risk factors for vaccine failure and evaluation of a selective revaccination strategy. *CMAJ*. 1994 Apr 1;150(7):1093-8. PMID: 8137189. PMID: 1486406.
- [243] Ammari LK, Bell LM, Hodinka RL. Secondary measles vaccine failure in health care workers exposed to infected patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1993 Feb;14(2):81-6. PMID: 8440884
- [244] Henderson RH, Keja J, Hayden G, Galazka A, Clements J, Chan C. Immunizing the children of the world: progress and prospects. *Bull World Health Organ*. 1988;66(5):535-43. PMID:3264762. PMID:3264762. PMID:3264762.
- [245] Hayden GF, Sato PA, Wright PF, Henderson RH. Progress in worldwide control and elimination of disease through immunization. *J Pediatr*. 1989 Apr;114(4 Pt 1):520-7. PMID:2647942.
- [246] Van Ginneken JK et al. Maternal and Child Health in Rural Kenya. London: Croom Helm, 1984.
- [247] Black FL, Berman LL, Borgoño JM, Capper RA, Carvalho AA, Collins C, Glover O, Hijazi Z, Jacobson DL, Lee YL, et al. Geographic variation in infant loss of maternal measles antibody and in prevalence of rubella antibody. *Am J Epidemiol*. 1986 Sep;124(3):442-52. PMID:3740044.
- [248] Garenne M, Aaby P. Pattern of exposure and measles mortality in Senegal. *J Infect Dis*. 1990 Jun;161(6):1088-94. PMID:2345293.
- [249] WHO-EPI. The optimal age for measles immunization. *Weekly Epidemiology Records* 1982;57:89-91.
- [250] Job JS, Halsey NA, Boulos R, Holt E, Farrell D, Albrecht P, Brutus JR, Adrien M, Andre J, Chan E, et al. Successful immunization of infants at 6 months of age with high dose Edmonston-Zagreb measles vaccine. Cite Soleil/JHU Project Team. *Pediatr Infect Dis J*. 1991 Apr;10(4):303-11. PMID:2062626.
- [251] Sabin AB, Flores Arechiga A, Fernández de Castro J, Sever JL, Madden DL, Shekarchi I, Albrecht P. Successful immunization of children with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccine. I. Different results with undiluted human diploid cell and chick embryo fibroblast vaccines. *JAMA*. 1983 May 20;249(19):2651-62. PMID:6341638.
- [252] Sabin AB, Flores Arechiga A, Fernández de Castro J, Albrecht P, Sever JL, Shekarchi I. Successful immunization of infants with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccine. II. Vaccine comparisons and evidence for multiple antibody response. *JAMA*. 1984 May 11;251(18):2363-71. PMID:6368888.
- [253] Whittle HC, Rowland MG, Mann GF, Lamb WH, Lewis RA. Immunisation of 4-6 month old Gambian infants with Edmonston-Zagreb measles vaccine. *Lancet*. 1984 Oct 13;2(8407):834-7. PMID:6148572.
- [254] Whittle H, Hanlon P, O'Neill K, Hanlon L, Marsh V, Jupp E, Aaby P. Trial of high-dose Edmonston-Zagreb measles vaccine in the Gambia: antibody response and side-effects. *Lancet*. 1988 Oct 8;2(8615):811-4. PMID:2902264.
- [255] Aaby P, Jensen TG, Hansen HL, Kristiansen H, Thårup J, Poulsen A, Sodemann M, Jakobsen M, Knudsen K, Clotilde da Silva M, et al. Trial of high-dose Edmonston-Zagreb measles vaccine in Guinea-Bissau: protective efficacy. *Lancet*. 1988 Oct 8;2(8615):809-11. PMID:2902263.
- [256] Garenne M, Leroy O, Beau JP, Sene I. Child mortality after high-titre measles vaccines: prospective study in Senegal. *Lancet*. 1991 Oct 12;338(8772):903-7. PMID:1681265.
- [257] Whittle HC, Mann G, Eccles M, O'Neill K, Jupp L, Hanlon P, Hanlon L, Marsh V. Effects of dose and strain of vaccine on success of measles vaccination of infants aged 4-5 months. *Lancet*. 1988 Apr 30;1(8592):963-6. PMID:2896828.
- [258] Khanum S, Uddin N, Garelick H, Mann G, Tomkins A. Comparison of Edmonston-Zagreb and Schwarz strains of measles vaccine given by aerosol or subcutaneous injection. *Lancet*. 1987 Jan 17;1(8525):150-3. PMID:2879981.
- [259] Tidjani O, Grunitsky B, Guérin N, Lévy-Bruhl D, Lecam N, Xuereff C, Tatanan K. Serological effects of Edmonston-Zagreb, Schwarz, and AIK-C measles vaccine strains given at ages 4-5 or 8-10 months. *Lancet*. 1989 Dec 9;2(8676):1357-60. PMID:2574304.
- [260] Markowitz LE, Sepulveda J, Diaz-Ortega JL, Valdespino JL, Albrecht P, Zell ER, Stewart J, Zarate ML, Bernier RH. Immunization of six-month-old infants with different doses of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccines. *N Engl J Med*. 1990 Mar 1;322(9):580-7. PMID:2304505.
- [261] Awadu KO. Outrage! How babies were used as guinea pigs in an L.A. County Vaccine Experiment. Long Beach, CA: Conscious Rasta Press, 1996.
- [262] Weiss R. Measles battle loses potent weapon. *Science*. 1992 Oct 23;258(5082):546-7. PMID:1329205.
- [263] Cimon M. CDC says it erred in measles study. *L.A. Times* 1996 June 17.
- [264] Natural immunity to measles yields greater neutralizing capacity than vaccination. *J Med Virology*. 2000;62:91-9.
- [265] CDC. Cited in: Haney DQ. Wave of infant measles stems from '60s vaccinations. *Albuquerque Journal*, 1992 Nov 23:B3.
- [266] CDC. Babies of vaccinated moms more susceptible to measles. *Pediatrics*, 1999 Nov.

- [267] Jaseem J, Marof K, Nawar A, Monirul Islam KM. Epidemiological analysis of measles and evaluation of measles surveillance system performance in Iraq, 2005-2010. *Int J Infect Dis*. 2011 Dec 20. [Epub ahead of print] PMID: 22192582. DOI:10.1016/j.ijid.2011.11.002
- [268] CDC. Increased transmission and outbreaks of measles - European region, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 Dec 2;60:1605-10. PMID: 22129994
- [269] Moss WJ, Griffin DE. Measles. *Lancet*. 2011 Aug 17. [Epub ahead of print] PMID: 21855993. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62352-5.
- [270] Kaku K, Ohyama T, Tanaka-Taya K, Okabe N. [Field epidemiology investigation on measles outbreak started from a junior high school at Kita Ibaraki City]. [Article in Japanese] *Kansenshogaku Zasshi*. 2011 May;85(3):256-62. PMID: 21706845
- [271] Hickman CJ, Hyde TB, Sowers SB, Mercader S, McGrew M, Williams NJ, Beeler JA, Audet S, Kiehl B, Nandy R, Tamin A, Bellini WJ. Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals. *J Infect Dis*. 2011 Jul;204 Suppl 1:S549-58. PMID: 21666212. DOI: 10.1093/infdis/jir106
- [272] Techasena W, Wongwacharapiboon P, Terawanich S, Pattamadilok S. A comparison study of measles antibody between two doses vaccination at 9, 18 months and single dose at 9 months in children 4-6 years old. *J Med Assoc Thai*. 2011 Mar;94(3):309-15. PMID: 21560838.
- [273] Al-Arabi Al-Ghamdi AM, Al-Faraj MH, Ibrahim HM, Al Mamun M. Epidemiological analysis of notified measles cases and review of surveillance system during an outbreak in Tabuk, Saudi Arabia. *Ann Epidemiol*. 2011 Apr;21(4):262-71. PMID: 21376273. DOI:10.1016/j.annepidem.2010.12.004
- [274] Lopalco PL, Martin R. Measles still spreads in Europe: who is responsible for the failure to vaccinate? *Euro Surveill*. 2010 Apr 29;15(17). pii: 19557. PMID: 20460089
- [275] Mishra A, Mishra S, Lahariya C, Jain P, Bhadoriya RS, Shrivastav D, Marathe N. Practical observations from an epidemiological investigation of a measles outbreak in a district of India. *Indian J Community Med*. 2009 Apr;34(2):117-21. PMID: 19966957. PMCID: PMC2781117. DOI: 10.4103/0970-0218.51234
- [276] Velicko I, Müller LL, Pebody R, Gergonne B, Aidryalieva C, Kostiuhenko N, Spika JS. Nationwide measles epidemic in Ukraine: the effect of low vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2008 Dec 9;26(52):6980-5. Epub 2008 Sep 19. PMID: 18805455. DOI:10.1016/j.vaccine.2008.09.012
- [277] Peltola H, Jokinen S, Paunio M, Hovi T, Davidkin I. Measles, mumps, and rubella in Finland: 25 years of a nationwide elimination programme. *Lancet Infect Dis*. 2008 Dec;8(12):796-803. PMID: 19022194. DOI:10.1016/S1473-3099(08)70282-2
- [278] Doshi S, Khetsuriani N, Zakhshvili K, Baidoshvili L, Imnadze P, Uzicanin A. Ongoing measles and rubella transmission in Georgia, 2004-05: implications for the national and regional elimination efforts. *Int J Epidemiol*. 2009 Feb;38(1):182-91. Epub 2008 Dec 15. PMID: 19074954.
- [279] Sheppard V, Forssman B, Ferson MJ, Moreira C, Campbell-Lloyd S, Dwyer DE, McAnulty JM. Vaccine failures and vaccine effectiveness in children during measles outbreaks in New South Wales, March-May 2006. *Commun Dis Intell*. 2009 Mar;33(1):21-6. PMID: 19618764
- [280] Tsuzuki M, Hirose K, Masui T, Minagawa H. [Case-surveillance of measles in Aichi Prefecture in 2007]. *Nihon Koshu Eisei Zasshi*. 2009 Sep;56(9):674-81. PMID: 19891367
- [281] Duffell EF. 2005 measles outbreak in Indiana. *N Engl J Med*. 2006 Oct 26;355(17):1831-2; author reply 1832. PMID: 17065648
- [282] Vardas E, Kreis S. Isolation of measles virus from a naturally-immune, asymptotically re-infected individual. *J Clin Virol*. 1999 Aug;13(3):173-9. PMID: 10443793.
- [283] Kotb MM, Khella AK, Allam MF. Evaluation of the effectiveness of routine measles vaccination: case-control study. *J Egypt Public Health Assoc*. 1999;74(1-2):59-68. PMID: 17216952
- [284] Hennessey KA, Ion-Nedelcu N, Craciun MD, Toma F, Wattigney W, Strebel PM. Measles epidemic in Romania, 1996-1998: assessment of vaccine effectiveness by case-control and cohort studies. *Am J Epidemiol*. 1999 Dec 1;150(11):1250-7. PMID: 10588086
- [285] Saffar MJ, Alraza-Amiri M, Ajami A, Baba-Mahmoodi F, Khalilian AR, Vahidshahi C, Shamsizadeh A. Measles seroepidemiology among adolescents and young adults: response to revaccination. *East Mediterr Health J*. 2006 Sep;12(5):573-81. PMID: 17333796
- [286] Hamkar R, Mahmoodi M, Nategh R, Jelyani KN, Eslami MB, Mohktari-Azad T. Distinguishing between primary measles infection and vaccine failure reinfection by IgG avidity assay. *East Mediterr Health J*. 2006 Nov;12(6):775-82. PMID: 17333822
- [287] Egami T, Egami K, Tanoue A. Study of antibody titres after measles vaccination: fever within 7 days of vaccination and efficacy of booster doses. *Arch Dis Child*. 2008 Apr;93(4):319-20. Epub 2007 May 8. PMID: 17488762
- [288] Techasena W, Sriprasert P, Pattamadilok S, Wongwacharapiboon P. Measles antibody in mothers and infants 0-2 years and response to measles vaccine at the age of 9 and 18 months. *J Med Assoc Thai*. 2007 Jan;90(1):106-12. PMID: 17621740
- [289] Rafai E. An outbreak of measles, Koro Island, 1997. *Pac Health Dialog*. 2006 Sep;13(2):25-9. PMID: 18181387
- [290] Atrasheuskaya AV, Kulak MV, Neverov AA, Rubin S, Ignatyev GM. Measles cases in highly vaccinated population of Novosibirsk, Russia, 2000-2005. *Vaccine*. 2008 Apr 16;26(17):2111-8. Epub 2008 Feb 27. PMID: 18343536. DOI:10.1016/j.vaccine.2008.02.028
- [291] Li P, Si Y, Liu Y, Guan RH. [Study on a high coverage of measles vaccine while high incidence of measles disease still appeared in Shaanxi province]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2007 Nov;28(11):1096-100. PMID: 18396664
- [292] Wearing HJ, Rohani P. Estimating the duration of pertussis immunity using epidemiological signatures. *PLoS Pathog*. 2009 Oct;5(10):e1000647. Epub 2009 Oct 30. PMID: 19876392. PMCID: PMC2763266
- [293] Lessin HR, Edwards KM; the Committee on practice and ambulatory medicine and the committee on infectious diseases. Immunizing Parents and Other Close Family Contacts in the Pediatric Office Setting. *Pediatrics*. 2012 Jan;129(1):e247-e253. Epub 2011 Dec 26. PMID: 22201157. DOI: 10.1542/peds.2011-2937
- [294] Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 May;24(5 Suppl):S58-61. PMID: 15876927
- [295] Harnden A, Grant C, Harrison T, Perera R, Brueggemann AB, Mayon-White R, Mant D. Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective cohort study in primary care. *BMJ*. 2006 Jul 22;333(7560):174-7. Epub 2006 Jul 7. PMID: 16829538. PMCID: PMC1513463
- [296] Cherry JD, Xing DX, Newland P, Patel K, Heininger U, Corbel MJ. Determination of serum antibody to Bordetella pertussis adenylate cyclase toxin in vaccinated and unvaccinated children and in children and adults with pertussis. *Clin Infect Dis*. 2004 Feb 15;38(4):502-7. Epub 2004 Jan 29. PMID: 14765342.
- [297] Long GH, Karanikas AT, Harvill ET, Read AF, Hudson PJ. Acellular pertussis vaccination facilitates Bordetella parapertussis infection in a rodent model of bordetellosis. *Proc Biol Sci*. 2010 July 7; 277(1690): 2017-2025. PMCID: PMC2880100. doi: 10.1098/rspb.2010.0010
- [298] Barnard A, Mahon BP, Watkins J, Redhead K, Mills KH. Th1/Th2 cell dichotomy in acquired immunity to Bordetella pertussis: variables in the in vivo priming and in vitro cytokine detection techniques affect the classification of T-cell subsets as Th1, Th2 or Th0. *Immunology*. 1996 March; 87(3): 372-380. PMCID: PMC1384104
- [299] Cherry JD, Heininger U, Richards DM, Storsaeter J, Gustafsson L, Ljungman M, Hallander HO. Antibody response patterns to Bordetella pertussis antigens in vaccinated (primed) and unvaccinated (unprimed) young children with pertussis. *Clin Vaccine Immunol*. 2010 May;17(5):741-7. Epub 2010 Mar 24. PMID: 20335431. PMCID: PMC2863370
- [300] A drop in the bucket: Polio campaigns fail because of malnutrition. *The Express Tribune*, 2012 Jan 11.
- [301] Goodwin MS, Weiss AA. Adenylate cyclase toxin is critical for colonization and pertussis toxin is critical for lethal infection by Bordetella pertussis in infant mice. *Infect Immun*. 1990 Oct; 58(10):3445-3447. PMID: 2401570. PMCID: PMC313675.

- [302] Cookson BT, Tyler AN, Goldman WE. Primary structure of the peptidoglycan-derived tracheal cytotoxin of *Bordetella pertussis*. *Biochemistry*. 1989 Feb 21;28(4):1744-9. PMID: 2541765.
- [303] Carbonetti NH, Artamonova GV, Andreasen C, Bushar N. Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin provide a one-two punch for establishment of *Bordetella pertussis* infection of the respiratory tract. *Infect Immun*. 2005 May;73(5):2698-703. PMID: 15845471. PMCID: PMC1087369
- [304] Pittman M. The concept of pertussis as a toxin-mediated disease. *Pediatr Infect Dis*. 1984 Sep-Oct;3(5):467-86. PMID: 6093069.
- [305] Tuhársky P. Vitamín C a megaskorbická liečba - zabudnutý poklad. 2011. [http://rizikaockovania.sk/dok/Vitamin\\_C-liecba.pdf](http://rizikaockovania.sk/dok/Vitamin_C-liecba.pdf)
- [306] Fulginiti VA, Eller JJ, Downie AW, Kempe CH. Altered reactivity to measles virus. Atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines. *JAMA*. 1967 Dec 18;202(12):1075-80. PMID:6072745.
- [307] Martin DB, Weiner LB, Nieburg PI, Blair DC. Atypical measles in adolescents and young adults. *Ann Intern Med*. 1979 Jun;90(6):877-81. PMID:443683.
- [308] Nichols EM. Atypical measles syndrome: a continuing problem. *Am J Public Health*. 1979 Feb;69(2):160-2. PMID:760575. PMCID:PMC1619057.
- [309] Scott TF, Bonanno DE. Reactions to live-measles-virus vaccine in children previously inoculated with killed-virus vaccine. *N Engl J Med*. 1967 Aug 3;277(5):248-50. PMID:6029312.
- [310] Chernesky MA. Controversies in viral immunization. *Can Fam Physician*. 1979 Mar;25:309-12. PMID:21297690. PMCID: PMC2382965
- [311] Zwanziger J, Szilagyi PG, Kaul P. Evaluating the benefits of increasing measles immunization rates. *Health Serv Res*. 2001 Oct;36(5):885-909. PMID: 11666109. PMCID: PMC1089266.
- [312] Chappell JA, Taylor MA. Implications of rubella susceptibility in young adults. *Am J Public Health*. 1979 Mar;69(3):279-81. PMID: 420376. PMCID: PMC1619093
- [313] St Geme JW Jr, George BL, Bush BM. Exaggerated natural measles following attenuated virus immunization. *Pediatrics*. 1976 Jan;57(1):148-9. PMID: 1246490.
- [314] Mudur GS. Flip side of India's polio success story. Country needs to pencil strategy to fight infection triggered by vaccine itself, say experts. *The Telegraph (Calcutta, India)* 2012 Jan 16.
- [315] Ellison JB. Intensive vitamin therapy in measles. *Br Med J*. 1932 Oct 15;2(3745):708-11. PMID: 20777111. PMCID: PMC2521770
- [316] Gross L. A broken trust: lessons from the vaccine--autism wars. *PLoS Biol*. 2009 May 26;7(5):e1000114. Epub 2009 May 26. PMID: 19478850. PMCID: PMC2682483. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000114
- [317] Storsaeter J, Olin P, Renemar B, Lagergard T, Norberg R, Romanus V, Tiru M. Mortality and morbidity from invasive bacterial infections during a clinical trial of acellular pertussis vaccines in Sweden. *Pediatr Infect Dis J*. 1988 Sep;7(9):637-45. PMID: 3050858.
- [318] Proti čiernemu kašľu chceme preočkovávať aj trinásťročných. SME.sk, utorok 27.4.2010 14:35. <http://primar.sme.sk/c/5348569/proti-ciernemu-kaslu-chceme-preockovavat-aj-trinastrocnych.html>
- [319] WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System. United States of America. Data as of 27-September-2011. [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/countrypr/ofileselect.cfm](http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countrypr/ofileselect.cfm)
- [320] Barnes MG, Weiss AA. BrkA protein of *Bordetella pertussis* inhibits the classical pathway of complement after C1 deposition. *Infect Immun*. 2001 May;69(5):3067-72. PMID: 11292725. PMCID: PMC98261. DOI: 10.1128/IAI.69.5.3067-3072.2001.
- [321] Oliver DC, Fernandez RC. Antibodies to BrkA augment killing of *Bordetella pertussis*. *Vaccine*. 2001 Oct 12;20(1-2):235-41. PMID: 11567769. DOI: 10.1016/S0264-410X(01)00269-9
- [322] Marr N, Oliver DC, Laurent V, Poolman J, Denoël P, Fernandez RC. Protective activity of the *Bordetella pertussis* BrkA autotransporter in the murine lung colonization model. *Vaccine*. 2008 Aug 12;26(34):4306-11. Epub 2008 Jun 26. PMID: 18582518. DOI:10.1016/j.vaccine.2008.06.017
- [323] Anant Phadke. Polio eradication, a dubious claim. *The Hindu Business Line*. 2012 Jan 27. <http://www.thehindubusinessline.com/opinion/article2837352.ece>
- [324] Nokes DJ, Williams JR, Butler AR. Towards eradication of measles virus: global progress and strategy evaluation. *Vet Microbiol*. 1995 May;44(2-4):333-50. PMID: 8588328.
- [325] DeVries AS, Harper J, Murray A, Lexau C, Bahta L, Christensen J, Cebelinski E, Fuller S, Kline S, Wallace GS, Shaw JH, Burns CC, Lynfield R. Vaccine-derived poliomyelitis 12 years after infection in Minnesota. *N Engl J Med*. 2011 Jun 16;364(24):2316-23. PMID: 21675890
- [326] Weiss AA, Goodwin MS. Lethal infection by *Bordetella pertussis* mutants in the infant mouse model. *Infect Immun*. 1989 Dec;57(12):3757-64. PMID: 2572561. PMCID: PMC259901.
- [327] Miller NZ. The polio vaccine: a critical assessment of its arcane history, efficacy, and long-term health-related consequences. *Medical Veritas* 2004;1(2):239-251