

Immuniseerimisega välditavate nakkushaiguste levik ja preventatsioon Euroopas ja Eestis

Sirli Meriste¹, Marje Oona², Eda Tamm¹, Irja Lutsar³ – ¹TÜ Kliinikumi lastekliinik, ²TÜ polikliiniku ja peremeditsiini õppetool, ³TÜ mikrobioloogia instituut

epidemioloogiline olukord, immuniseerimine, vaktsiinid

Enamik riike lähtub immuniseerimisprogrammide koostamisel Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) soovitustest ning konkreetsest epidemioloogilisest olukorrast riigis. Samas tuleb arvestada, et immuniseerimisega välditavate nakkushaiguste levikut mõjutavateks olulisemateks teguriteks on rahvastiku hõlmatus immuniseerimisega, vaktsiinide kaitseefektiivsus ja kaitse kestus. Alljärgnevalt on antud ülevaade lähtepunktidest, mille alusel võiks toimida Eesti oma ja tulemuslik immuniseerimisprogramm.

I. Nakkushaigused, mille vältimiseks immuniseeritakse vaktsineerimiskavade alusel

Difteeria

Difteeria tekitajaks on *Corynebacterium diphtheriae*, mida iseloomustab suur haigestumus ja suremus. Haigusele on iseloomulik kollakashalli katukile teke kurgumandlitele. Infektsiooni tüsistusena tekib südamekahjustus, pehme suulae lihaste halvatus või kopsupõletik. Katukile levimisel kõrri ja bronhidesse võib haigus lõppeda surmaga.

Epidemioloogiline olukord Euroopas.

Euroopa riikides on tänu edukatele immuniseerimisprogrammidele difteeria tänaseks peaaegu likvideeritud, kuid üksikuid endeemilisi koldeid esineb veel mujal maailmas: Brasiilias, Nigeerias, Indias, Indoneesias ja Filipiinidel. Erandiks olid endise Nõukogude Liidu koosseisu kuulunud riigid, kus 1990ndatel tekkis difteeriaepideemia. Haigestumise kõrgpunktiks oli 1995. aasta, kui ainuüksi Vene Föderatsioonis registreeriti 50 425 haigusjuhtu (1). Kokku haigestus selle epideemia käigus enam kui 150 000 inimest ning suremus kõikus sõltuvalt piirkonnast 3%st kuni 23%ni (2). Kuigi difteeriasse haigestumist esines kogu endise Nõukogude Liidu territooriumil, oli haigestumine suurim Peterburis ja Lätis, vastavalt 4,5 ja 3,9 juhtu 100 000 inimese kohta (3).

Erinevalt difteeriast 20. sajandi algul Euroopas, kus peamiselt haigestusid lapsed, oli Venemaa epideemiale iseloomulik valdavalt täiskasvanute haigestumine, kes moodustasid enam kui 60% haigestunutest (2). Epideemia puhkemise peamisteks põhjusteks peeti madalat immuunsustaset ning seda just täiskasvanute hulgas, vähest laste immuniseerimisega hõlmatus ja ebaefektiivset vaktsinatsioonipoliitikat epideemia alguses (4). Difteeriaepideemia likvideeriti 1997. aastaks just tänu massilisele immuniseerimisele ning haigusjuhtude varasele avastamisele (3).

Epidemioloogiline olukord Eestis.

1990. aastatel ilmusid sarnaselt teiste endise Nõukogude Liidu vabariikidega ka Eestis pärast rohkem kui 30 aastat vaheaega haigestumised difteeriasse. Haigestumisele eelnes aga 1980. aastatel toksigeensete difteeriatüvede kandluse sagenemine; just need tüved on aga võimelised difteeriat põhjustama (5). Kokku haigestus 1991.–1996. aastani 61 inimest, kellest suri 5 (8%). Haigestumise taasilumise peamiseks põhjuseks peetakse rahvastiku vähest hõlmatus vaktsinatsioonidega: 1980ndate lõpus oli vaid 70% üheaastastest lastest saanud 3 doosi difteerivaktsiini, väike oli ka täiskasvanute hõlmatus. Õnneks ei kujunenud difteeriaepideemia Eestis nii laiaulatuslikuks kui naaberriikides ja seda tänu õigel ajal rakendatud epideemiameetmetele (5).

Immuniseerimine. Difteeriavastaseks vaktsineerimiseks kasutatakse formaliiniga inaktiveeritud toksiooni ehk difteeriatoksoidi. Vaatamata sellele et vaktsiin sisaldab vaid nõrgestatud difteeriatoksiooni ning teoreetiliselt oleks võimeline ennetama küll toksiooni põhjustatud kahjustusi, kuid mitte likvideerima haigustekitaja tsirkulatsiooni, on vaktsiin osutunud efektiivseks ka haigustekitaja kandluse likvideerimisel. Kaitsvaks anti toksiliste antikehade kontsentratsiooniks on 0,1–0,001 IU/ml. Viimase difteeriapuhangu ajal näidati, et 90% kliinilistest juhtudest oli antikehade tiiter alla 0,01 IU/ml, kusjuures 92% asümptomaatilistest kandjatest omasid antikehade tiitrit üle 0,1 IU/ml (6). Kahjuks ei püsi anti toksiliste antikehade tiiter pärast immuniseerimist eluaeg, vaid langeb aja jooksul nii, et umbes pooltel üle 60aastastest isikutest on antikehade tase langenud alla 0,001 IU/ml. Seetõttu on vajalik difteeriavastast vaktsineerimist korrata iga 10 aasta järel. Turul on olemas eraldi lastele (<7 a vanustele) ja täiskasvanutele (>7 a vanustele) mõeldud vaktsiinid, mis erinevad teineteisest difteeriatoksoidi hulga poolest. Lastele mõeldud vaktsiinides sisaldub 7–25 Lf (*limit flocculation*) ja täiskasvanute omas maksimaalset 2 Lf difteeriatoksoidi. Erinevast toksoidisisaldusest lähtuvalt ei ole täiskasvanute vaktsiin võimeline lastel vajalikku antikehade teket indutseerima ning laste vaktsiin on täiskasvanutele liiga reaktogeenne. Täiskasvanutele manustatakse difteeriatoksoidi tavaliselt kombineerituna teetanusetoksoidiga ning laste immuniseerimisel kasutatakse difteeria-teetanuse-läkakõha kombineeritud vaktsiini. Enamikus Euroopa riikides on laste hulgas difteeriavastase vaktsineerimise tase >90%. Ekspertid on arvamusel, et laste vaktsineerimise kõrge tase peaks tagama kogu rahvastiku kaitse (3, 4).

Teetanuse

Teetanuse ehk kangestuskramptõbi on *Clostridium tetani* põhjustatud haigus, mida iseloomustab generaliseerunud lihaskrampide esinemine. Arenenud riikides on enam kui 70% teetanusejuhtudest seotud nahka läbistavate vigastustega. Arengu-

maades ulatub suremus teetanusse 28%ni, arenenud maades on aga surmajuhud harvad. Haiguse üheks tõsisemaks vormiks on vastsündinu-teetanuse, mida tänapäeval esineb valdavalt vaid arengumaades ning millele on iseloomulik suur suremus; vähemalt pooled teetanuse surmajuhudest kuuluvad vastsündinu-teetanuse arvele.

Epidemioloogiline olukord Euroopas ja Eestis. Teetanuse on nii Eestis kui ka Euroopas harv haigus, viimase 10 aasta jooksul on haigestumine valdavalt olnud alla 0,1 juhu 100 000 inimese kohta. Eestis on viimastel aastatel registreeritud maksimaalselt üks juhtum aastas.

Immuniseerimine. Teetanusetoksoidi sisaldav vaktsiin on olnud kasutusel aastaid ning tänu sellele on haigus arenenud maades peaaegu likvideeritud. Vaktsiin on väga immunogeenne, kusjuures immuunsus kestab vähemalt 5 aastat. Lapsi vaktsineeritakse esimesel eluaastal kolme doosiga koos difteeria ja läkakõha vaktsiiniga, revaktsineerida on vaja iga 10 aasta järel. Osa nahka läbistavate haavade korral on suurem tõenäosus teetanusse nakatuda kui teiste korral. Nii-sugusteks haavadeks on prahi, sülje või roojaga kontamineerunud haavad, torkehaavad, sealhulgas nõelatorked, laskehaavad, külmumised ja muljumishaavad. Kui viimasest immuniseerimisest on möödas enam kui 5 aastat, tuleb selliste haavade korral manustada lisaks teetanusetoksoidile ka teetanuse immuunglobuliini. Siinjuures on oluline rõhutada, et kõigil kodanikel peaksid olema immuniseerimisspssid, et vältida antigeenide liigset manustamist.

Läkakõha

Läkakõha ehk *pertussis* on *Bordetella pertussis* põhjustatud piisknakkushaigus, mis väljendub kestvates paroksüsmaalsetes kõhahoogudes ja hoojärgses oksendamises. Raskematel juhtudel võib esineda hingamispuudulikkus ja kopsupõletik, harvem esinevad äge entsefaliit ja selle neuroloogilised tüsistused. Haige inimene on nakkusohtlik alates peiteperioodi (5–21 päeva) viimastest päevadest kuni 4.–5. nädalani haiguse algusest.

Epidemioloogiline olukord Euroopa riikides. Läkakõha on registreerimisele kuuluv nakkushaigus kõigis Euroopa riikides, välja arvatud Saksamaa ja Prantsusmaa. Registreerimise kord on riigiti erinev: nii registreeritakse Soomes, Taanis ja Islandil vaid laboratoorselt kinnitatud juhud, teistes riikides tuleb registreerida ka kliiniliselt tüüpilised haigusjuhud. Seetõttu ei saa haiguse levimust erinevates riikides võrrelda. Ühtset süsteemi pole ka täiskasvanute läkakõha seirel ja registreerimisel. Enne immuniseerimise alustamist esines läkakõhaepideemiad iga 2 kuni 5 aasta järel. Ka praegu, kui on möödunud ligi pool sajandit immuniseerimise algusest, täheldatakse haigestumuse tsüklilist kulgu, kuid haigusjuhtude arv on tunduvalt väiksem ja haiguse kulg kergem. WHO andmetel oli haigusjuhtude arv kogu maailmas vähenenud 2 miljonilt juhult 1980. aastal 106 135 juhuni 2003. aastaks. Seega, haigusjuhtude arv on küll oluliselt vähenenud, kuid haigus ise täielikult likvideeritud ei ole. Veelgi enam, viimase 20 aasta jooksul on läkakõhajuhtude arv kogu maailmas hakanud suurenema. Euroopas on läkakõha endiselt endeemiline Soomes (20–30 juhtu 100 000 inimese kohta) ja Hollandis, vaatamata sellele et mõlemas riigis on immuniseerimisega hõlmatud üle 95% lastest. Rootsis registreeriti 1970ndatel alla 20 juhu 100 000 inimese kohta ja otsustati läkakõhavastane vaksineerimine lõpetada. Pärast seda kasvas haigestumine 1979. aastal üle 100 juhu 100 000 inimese kohta ning 1996. aastal lisati vaksineerimine uuesti immuniseerimiskalendrisse. Praeguseks on Rootsis haigestumus kahanenud umbes 10 juhuni 100 000 inimese kohta. Üldine tendents on, et haigestumus on vähenenud nooremate laste seas, kuid omab kasvutendentsi vanemate laste, noorukite ja täiskasvanute hulgas. Uuringud näitavad, et Ameerika Ühendriikides on 13–20% täiskasvanute ja noorukite pikaajastest kõhast põhjustatud *B. pertussis*'e poolt ning just nemad võivad olla haigusallikaks imikutele ja väikelastele (7). Ekspertide arvates on läkakõha püsimiseks kaks põhjust: esiteks on võimalik, et *B. pertussis*'e tüved on geneetiliselt muteerunud ning seetõttu on vähe-

nenud vaksiini efektiivsus; ja teiseks on teada, et immuniseerimisjärgne immuunsus nõrgeneb aja jooksul (8, 9). Viimase ärahoidmiseks soovitavad eksperdid alustada noorukite ja täiskasvanute läkakõhavastast immuniseerimist.

Epidemioloogiline olukord Eestis. Eestis on haigestumine läkakõhasse püsinud pidevalt suuremana kui enamikus Euroopa riikides. Aastal 2004 registreeriti 455 haigusjuhtu (33,6 juhtu 100 000 inimese kohta). Suurenenud haigestumise põhjuseid ei ole aga siiani süstemaatiliselt uuritud. Viimaste aastate suurimat haigestumist täheldati 2003. aastal, mil registreeriti 623 haigusjuhtu. Siis esines puhanguiline haigestumine kahes Jõgevamaa koolis. Adavere põhikoolis tekkinud läkakõhapuhangu tekkepõhjusti analüüsides leidis kinnitust tihe epidemioloogiline kontakt haigestunute vahel, esmase ja ka järgnevate haigestumiste diagnoosi hiline mine, hiline nend aktiivne seire, suhteliselt vähene läkakõhavastase vaksineerimisega hõlmatus ning ebapiisav vaksiinidooside arv (10). Analoogselt teiste riikidega on ka Eestis haigestumise vanuselises struktuuris toimunud nihe vanemaaliste poole: 65% haigestunutest moodustavad 5–14aastased lapsed (11).

Immuniseerimine. Praegu on saadaval kaht tüüpi läkakõhavaksiine. Täisrakuline vaksiin (*whole-cell*, Pw) sisaldab *B. pertussis*'e inaktiveeritud rakke ja seega üle 3000 erineva antigeeni (12). Atsellulaarne vaksiin (Pa) sisaldab üht kuni viit *B. pertussis*'e puhastatud antigeeni (PT ja FHA, PRN, OMP-69kD, FIM2 või FIM3). Kõik rakuvabad vaksiinid sisaldavad erinevates kontsentratsioonides inaktiveeritud *B. pertussis*'e toksiooni (PT). Imikuid immuniseeritakse läkakõhavaksiiniga, mis kuulub difteeria, teetanuse ja läkakõha liitvaksiini koostisesse (DTP), kuid on olemas ka monovaksiinid.

Valdava osa uuringute ning metaanalüüsise üldiseks järelduseks on, et Pw- ja Pa-vaksiinide efektiivsus on võrdne. Kokku 52 uuringut käsitlevas metaanalüüsis oli täisrakuliste vaksiinide efektiivsuse üldiseks absoluutseks keskmiseks 78% ja atsellulaarsete vaksiinide puhul vastavalt 73% lähtuvalt WHO läkakõhakriteeriumitest (13). Erinevusi võib aga esineda erinevate

vaktsiinipreparaatide osas. Nii näiteks kõigub DTPw-vaktsiinide efektiivsus sõltuvalt tootjast ning seega kasutatavast vaktsiinitüvest 37–92% vahel. Väikseimat (37%) efektiivsust on näidanud vaid Connaught Laboratories'e (USA) DTPw-vaktsiin ja seda lähtuvalt uuringukriteeriumitest kerge läkaköha vastu. Nimetatud vaktsiini kasutamine Euroopas on aga küsitav. Atsellulaarsete vaktsiinide efektiivsus sõltub eelkõige antigeensete komponentide hulgast, olles väiksem ühekomponentsete vaktsiinide korral ning saavutades 80–84% taseme kolme- ja enamakomponentsete vaktsiinide korral (13). Üks esimestest Pa-vaktsiinide efektiivsuse uuringutest näitas, et need olid vähem efektiivsed kui täisrakulised vaktsiinid (14). Hilisemad ja mitmekomponendilisi vaktsiine kasutanud uuringud pole aga atsellulaarsete ja täisrakuliste vaktsiinide efektiivsuse erinevust leidnud (13). Vaktsiini taluvuse seisukohalt on Pa-vaktsiinid võrreldes Pw-vaktsiinidega osutunud märksa paremini talutavateks, põhjustades vähem lokaalseid reaktsioone süstekohal (9% vs 35%), palavikku (5% vs 52%) ning pikaajalist kisa (0,09% vs 1,6%). Samas ei ole täheldatud olulist erinevust Pw ja Pa vahel tõsiste kõrvalnähtude osas; samuti ei põhjusta ükski eespool nimetatud reaktsioonidest püsivaid tervisehäireid (13). Ka Eestis tehtud uuringutes nii atsellulaarse kui ka täisrakulise vaktsiiniga jõuti samade tulemusteni (15, 16). Küll aga võivad sagedased Pw-vaktsiinidega kaasuvad kõrvalnähud olla lapsevanemate rahulolematuse põhjuseks ning seega viia vaktsinatsioonidest keeldumiseni.

30st Euroopa riigist kasutab 14 ainult atsellulaarset vaktsiini, 7 riiki ainult täisrakulist vaktsiini ja 9 riiki (sh Läti ja Leedu) mõlemat läkaköhavaktsiini. Eesti riiklikus vaktsineerimiskavas on kasutusel täisrakuline vaktsiin, kusjuures atsellulaarne vaktsiin on saadaval lapsevanemate soovil ning kulul. Kuigi esineb erinevusi laste vanuses esmase vaktsiinidoosi manustamisel, saavad enamikus Euroopa riikides lapsed esimesel eluaastal kolm annust kas DTPw- või DTPa-vaktsiini ja väikelapseas ühe kordusannuse. Revaktsineerimist pärast 4. eluaastat teostab 21 riiki ja 4 riigis (Austria, Prantsusmaa,

Saksamaa ja Malta) revaktsineeritakse ka 16–17 aasta vanuselt. Kuigi eksperdid soovivad alustada täiskasvanute vaktsineerimist, ei ole seda veel üheski Euroopa riigis rakendatud. Nagu eespool öeldud, on läkaköhavastane vaktsineerimine viinud haigestumuse vähenemiseni kogu maailmas. Hõlmatus läkaköhavaktsiiniga on aastate jooksul olnud vägagi muutlik, ilmselt tingituna täisrakulise vaktsiini kõrvalnähtudest. Nii oli Taanis 1980.–90ndatel hõlmatus täisrakulise vaktsiini esimese doosiga suur (96–98%), kuid kahanes 87–90%ni kolmanda doosi puhul, kuna kõrvaltoimete tõttu pärast esimest ja teist doosi peeti kolmandat doosi vastunäidustatuks. Ka teistes Euroopa riikides (Saksamaa, Itaalia, Rootsi) oli just tänu rohketele kõrvalnähtudele hõlmatus läkaköha vastu vaktsineerimisega aastaid väga madal ning mõnedes maades katkes hoopiski. Hõlmatus kasvule on osaliselt kaasa aidanud atsellulaarse vaktsiini lisamine riiklikesse immuniseerimiskalendritesse ning praegu on enamikus Euroopa maades hõlmatus 90–95% tasemel. Eestis on viimastel aastatel 2aastaste laste hõlmatus DTP 3 doosiga olnud 94–95%, sealjuures 4. ja 5. doosi saanud laste hulk on püsinud suhteliselt väiksenä. Näiteks oli 1994. aastal vaid 23,8% kaheaastastest lastest saanud 4. vaktsiinidoosi (Eesti tervishoiu-statistika aastaraamat 1994). Viimastel aastatel on hõlmatus küll paranenud, kuid ka 2001. aastal oli vaid 64% kaheaastastest lastest saanud 4 doosi DTP-vaktsiini (vt www.sm.ee/msb/koond/index.htm). Seega võib madal revaktsineerimiste tase olla üheks põhjuseks, miks Eestis püsib haigestumuse endiselt suurena. Ka Adavere põhikooli puhangu analüüs näitas immuniseerimise vajakajäämist ja seda just kordusdooside osas. Haigestunud lastest oli 24% saanud vähem kui 3 DTP-doosi või üldse vaktsineerimata. Keskmise intervall DTP 4. doosi ja haigestumise vahel oli 8 aastat (10), mida on näidanud ka teised autorid.

Hemofiilusinfektsioon

Haemophilus influenzae B-tüüp (Hib) on üks olulisemaid lapsea infektsioonide tekitajaid. Tema esinemissageduseks enne konjugeeritud vaktsiinide

kasutuselevõttu Euroopas oli ligi 60 juhtu 100 000 alla 5 aasta vanuse lapse kohta (17). Haigus esineb valdavalt just väikelastel, kellele on iseloomulik ka haiguse raskem kulg. Kuigi Hib põhjustab keskkõrva-, kopsu-, liigese- ja kõrvealispõletikku, on eriti oluline see, et ta on bakteriaalse meningiidi üks peamistest tekitajatest. Meningiidisuremus on ka arenenud maades endiselt suur (<5–10%) ning 10–20%-l haigestunutest lõpeb haigus eluaegsete jääknähtudega, millest sagedasemaks on kuulmise langus (18). Tormi jt (19) Eestis tehtud uuringust selgus, et aastatel 1998–2002 haigestus bakteriaalsesse meningiiti 118 alla 15 aasta vanust last, kellest 52%-l oli haiguse tekitajaks *H. influenzae* ja haigestumine oli sagedasem alla 5 aasta vanuste laste hulgas. Tõsine oli ka haiguse lõpptulemus: Hib-meningiit lõppes ühel haigel surmaga ja 8 lahkus haiglast tõsiste jääknähtudega. Teises Eestis tehtud uuringus vaadeldi bakteriaalse meningiidi kaugtagajärgi ning näidati, et 17%-l Hib-meningiiti põdenud lastest esines püsiv kuulmise langus (20).

Epidemioloogiline olukord Euroopa riikides. Tänapäeval on peaaegu kõigis Euroopa riikides ja ka paljudes arengumaades võitluseks hemofiilusinfektsiooniga kasutusele võetud imikute immuniseerimine konjugeeritud vaktsiiniga. Tänu sellele on haigus Euroopas muutunud haruldaseks. Ameerika Ühendriikides on Hib-infektsiooni sagedus vaktsinatsioonieelse perioodiga võrreldes vähenenud enam kui 95% (18). Eriti oluline on, et koos üldise haigestumise kahanemisega on vähenenud ka lapsea bakteriaalse meningiidi esinemissagedus, mis omakorda on viinud haigusest tingitud suremuse ja raskete jääknähtude vähenemiseni. Peltola jt (21) andmetel oli vaktsinatsioonieelsel perioodil Helsingi piirkonnas 66–77 hemofiilusinfektsiooni juhtu aastas, vaktsineerimise rakendamise järel vähenes haigusjuhtude arv aastas neljani.

Epidemioloogiline olukord Eestis. Tervisekaitseinspektsiooni andmetel esineb Eestis 1–3 Hib põhjustatud septitseemiajuhtu aastas (vt www.tervisekaitse.ee). Kuna selles andmebaasis pärineb info raviarstide saadetud kiirteatistest ja mitte mikrobioloogilabori andmetest, on saadetak info

raskesti kontrollitav ega pruugi kõiki esinevaid haigusjuhte kajastada. Samuti moodustavad septitseemiajuhud vaid väikese osa invasiivsetest infektsioonidest. Tormi jt (19) uuringus koguti retrospektiivselt andmeid 1998.–2002. a bakteriaalsesse meningiiti haigestunud alla 15aastaste laste kohta, kasutades Eesti kolme suurema lapsi hospitaliseeriva haigla (TÜ Kliinikumi lastekliinik, Tallinna Lastehaigla, Lääne-Tallinna Keskhaigla Merimetsa nakkuskeskus) aastaaruandeid. Tulemused näitasid, et uuringuperioodil raviti neis kolmes haiglas kokku keskmiselt 23,6 bakteriaalse meningiidi juhtu aastas, neist poolte tekitajaks oli *H. influenzae*. Seega esines Hib-meningiiti tunduvalt sagedamini, kui kajastub ametlikes allikates. Andmed teise lokalisatsiooniga Hib-infektsioonide (näiteks epiglottiit, kopsupõletik, tselluliit, liigespõletik) kohta Eestis praegu ei koguta, kuid eelnevate uuringute andmetest lähtudes võib oletada, et meningiidijuhud moodustavad vaid poole kõigist invasiivsetest *H. influenzae* põhjustatud infektsioonidest (22).

Immuniseerimine. Hib-infektsiooni profülaktikas on imikute vaktsineerimisel kasutusel konjugeeritud vaktsiin, milles mikroobikapsli polüribosüülribitool-fosfaat (PRP) on konjugeeritud valgulise kandjaga. Turul on praegu kolm vaktsiini, mis erinevad üksteisest nii polüsahhariidi suuruse kui ka valgulise kandja poolest: teetanuse toksoidiga konjugeeritud, mutantse difteeria toksiiniga CRM197 konjugeeritud ja *N. meningitidis*e välismembraani proteiiniga (OMPC) konjugeeritud vaktsiin. Kahe esimese vaktsiinipreparaadi manustamiskalender näeb ette kolme esmasdoosi ja üht tõhustusdoosi, kolmanda puhul piisab kahest esmas- ning ühest tõhustusdoosist.

Vaktsiinide efektiivsust hinnatakse kliinilistes uuringutes PRPvastaste antikehade kontsentratsiooni alusel, mis peab ulatuma 0,04–1,0 µg/ml. Siiani ei ole aga täpselt teada, missugune on optimaalne kaitsev lävikontsentratsioon. Nagu eespool mainitud, on enamik kasutusel olevatest vaktsiinidest osutunud kliiniliselt efektiivseks, viies haigestumise Hib-infektsiooni miinimumini. Üheks siiani lõplikult

lahendamata probleemiks on Hib-komponendi kasutamine kombineeritud vaktsiinide koostises. Nimelt, kui Hib antigeeni manustada kombinatsioonis teiste antigeenidega, jääb PRPvastaste antikehade kontsentratsioon oluliselt väiksemaks kui monovaktsiiniga immuniseerimise korral (23). Eriti ilmne on nimetatud efekt, kui Hib antigeeni kombineeritakse atsellulaarse läkaköha komponendiga, ja vähem väljendunud, kui Hib antigeen on liidetud täisrakulise läkaköha vaktsiinide koostisesse (24, 25). Ka meie poolt Eesti 2aastastel lastel korraldatud uuring näitas, et neil lastel, kellele manustati kombineeritud DTPa-Hib vaktsiini, oli PRPvastaste antikehade kontsentratsioon tunduvalt väiksem kui neil, kes said eespool nimetatud vaktsiinikomponente eraldi süstetena (26). Nimetatud nähtuse kliiniline tähtsus ei ole lõplikult selge. Kuigi on olemas üksikuid viiteid, et väiksem PRPvastaste antikehade kontsentratsioon vähendab Hib-vaktsiini efektiivsust, ei ole see kontrollitud uuringutes veel kinnitust leidnud (27).

Hib-infektsiooni vastu immuniseeritakse imikuid kõigis Euroopa Liidu maades, välja arvatud Poolas ja Küprosel, viimases toimub siiski immuniseerimine erasektori kaudu. Immuniseerimisega hõlmatud ulatub enamikus neis riikides vähemalt 90%ni. Eestis võeti Hib-vaktsiin riiklikku immuniseerimiskalendrisse 1. septembril 2005.

B-hepatiit

B-hepatiidi viirus (HBV) kuulub hepatiiti ehk maksapõletikku põhjustavate viiruste hulka ning ta levib nakatunud vere ja sekreetidega, ülekande võib toimuda ka emalt lapsele sünnituse ajal. Viimasel juhul kõigub nakatumise risk 10–90%ni ning sõltub ennekõike ema haiguse staadiumist. B-hepatiidi ja HIV-infektsiooni levikuteed on sarnased, sealjuures on aga B-hepatiit umbes 100 korda nakkavam kui HIV-infektsioon. Üheks olulisemaks B-hepatiidiga seonduvaks probleemiks on krooniline viirusekandlus, mida esineb umbes 5% juhtudest. Viirusekandjatest umbes 25%-l kujuneb krooniline hepatiit, maksatsirroos või primaarne hepatotsellulaarne kartsinoom, mis on seni veel väga halvasti ravile alluvad haigused.

Epidemioloogiline olukord Euroopas.

Epidemioloogilise olukorra jälgimiseks registreeritakse nii asümptoomset HBsAg (viiruse pinnantigeen) kandlust kui ka haigestumist ägedasse hepatiiti. Euroopa riikides kuuluvad teatamisele vaid laboratoorselt kinnitatud haigusjuhtumid. HBsAg kandluse levimus on enamikus Euroopa riikides kas keskmise sagedusega (2–8%) või madal (<2%) (vt www.who.int). Välja arvatud Baltimaad, kus B-hepatiidi haigestumus on umbes 10 juhtu 100 000 inimese kohta, on ülejäänud Euroopa riikides ka haigestumuse tase madal. Uueks probleemiks on Ida-Euroopas kujunenud süstivate narkomaanide osakaalu kasv, kelle hulgas on nii HBsAg kandlus kui ka haigestumus B-hepatiiti eriti suured. Nii näitasid süstivate narkomaanide seas aastatel 2000–2002 tehtud levimusuuringud, et vähemalt üks B-hepatiidi marker esines Eestis 65%-l, Lätis 38%-l, Leedus 7%-l, Norras 53%-l ja Peterburis 16%-l süstival narkomaanil (vt www.epinorth.org).

Epidemioloogiline olukord Eestis.

Süsteemilisi uuringuid HBsAg kandluse levimuse kohta Eestis publitseeritud ei ole, kuid võib oletada, et selles osas kuulub Eesti väikse kuni keskmise levimusega riikide hulka. Põhja-Eesti Verekeskuse doonorite hulgas tehtud retrospektiivne uuring näitas, et HBsAg kandlus selles populatsioonis oli 0,2–0,34% (aastad 1996–1998) (28). Viimasel kümnendil on Eestis täheldatud B-hepatiiti haigestumuse kasvu ning aastatel 1997–2001 ulatus see üle 30 juhu 100 000 inimese kohta. Oletada võib, et nimetatud kasv on seotud süstivate narkomaanide hulga suurenemisega. Nii oli 2003. aastal 173 ägedast B-hepatiidi juhust 68 võimalikuks riskiteguriks süstitavate narkootikumide tarvitamine (vt www.tervisekaitse.ee). Viimastel aastatel on haigestumus küll langustendentsiga, kuid jääb ikka tunduvalt suuremaks kui arenenud Lääne-Euroopa riikides. Nakkushaiguste ennetamise ja tõrje seaduse kohaselt uuritakse Eestis rasedaid regulaarselt HBsAg kandluse suhtes; uuringute tulemusi ei ole aga süsteemiliselt registreeritud. Küll on näidatud, et enamus B-hepatiidihaigeid (60–75%) haigestub

vanuses 15–30 aastat (vt www.tervisekaitse.ee). Mittesüstemaatilisel on kogutud ka andmeid HBsAg kandluse kohta HIV-positiivsete isikute hulgas. Ida-Virumaal tehtud uuringud näitasid, et 111 HIV-positiivsetest olid 33 (30%) ka HBsAg-positiivsed (avaldamata andmed).

Immuniseerimine. Kogu maailmas on kasutusel rekombinantset vaktsiinid, mille efektiivsus on üle 90% ning mis on hästi talutavad. Kolme vaktsiinidoosi järel kujuneb välja pikaajaline immuunsus ning praegusel ajal kordusdoose ei soovitata. B-hepatiidi antigeeni on võimalik kombineerida mitme teise antigeeniga, ilma et muutuks selle vaktsiini efektiivsus ja taluvus (29). Siiski on EMEA (*European Medicines Evaluation Agency*) peatanud ühe kuuekomponentse vaktsiini turustamise Euroopas, et selgitada nimetatud vaktsiini poolt kujundatava B-hepatiidi-vastase kaitse kestust (vt www.emea.eu.int). Esialgu kasutusel olnud riskirühmade ja noorukite immuniseerimisele suunatud vaktsinatsiooniprogrammid ei olnud haiguse vähendamisel efektiivsed (30). Riikides, kus rakendati universaalset vaktseerimist, mis hõlmas nii imikuid, noorukeid kui ka riskirühmi, osutus nimetatud strateegia väga efektiivseks. Näiteks kahanes Ameerika Ühendriikides haigestumus mõne aastaga rohkem kui 300 000 uuel juhul aastas 75 000 juhuni (vt www.who.int). 1992. a pidas WHO prioriteediks lisada B-hepatiidi vaktsiin kõigi riikide üldisesse vaktseerimiskalendrisse. Siiski otsustasid mitmed Euroopa riigid, kus haigestumine oli väike, kasutada vaid riskirühmadesse kuuluvate isikute immuniseerimist. Aastast 2003 kuulub B-hepatiidi vaktsiin 52-st riigist 43 WHO Euroopa regiooni riigi vaktsinatsioonikalendrisse, kusjuures 23 riigis alustatakse vaktseerimist vastsündinueas, 12 riigis imikueas ja 5 riigis vaktseeritakse ainult teismelisi. Eestis alustati teismeliste vaktseerimisega 1999. aastal ja praeguseks on saavutatud ligi 95% hõlmatus. Vastsündinuid/imikuid hakati vaktseerima 2003. aastal ning 2004. aasta lõpuks oli 2 aastaste laste hõlmatus 46%. Lisaks imikutele ning noorukitele soovatakse B-hepatiidi vastu vaktseerida riskirühmadesse

kuuluvaid isikuid. Suur risk haigestuda on järgmistel isikutel: 1) süstivad narkomaanid, 2) HBV-kandjate perekonnaliikmed, 3) HBV-kandjatelt emadelt sündinud lapsed, 4) isikud, kes töötavad vaimse puudega inimeste hooldekodudes, 5) pidevat hemodialüüsi saavad haiged, 6) pidevalt plasma ja verekomponentide ülekandeid vajavad haiged, 7) tervishoiu ja tervisekaitse töötajad (sealhulgas õppurid ja tööalasel väljaõppel olevad isikud), kes pidevalt verega kokku puutuvad, 8) HIV-positiivsed isikud. B-hepatiidi profülaktikaks on olemas ka immunoglobuliin (HBIG), mille manustamine on näidustatud infektsiooniga kokkupuute järgses profülaktikas. Selle intramuskulaarset manustamist kasutatakse ka HBsAg-positiivsetelt emadelt sündinud vastsündinutel koos vaktsiiniga, et vältida B-hepatiiti haigestumist.

Tuberkuloos

Tuberkuloos on *Mycobacterium tuberculosis*'e põhjustatud haigus, millesse igal aastal haigestub maailmas 8 miljonit ning sureb 2 miljonit inimest. Haigusvormidest esineb kõige sagedamini kopsutuberkuloos, harvemini täheldatakse kopsuväliseid vorme nagu miliaarset ning kesknärvisüsteemi tuberkuloosi. Kui 1980. aastateks kogu maailmas haiguse esinemissagedus pidevalt vähenes, siis praeguseks on haigestumus jälle kasvanud. Oluulist, kuid mitte ainumääravat osa selles etendab ülemaailmne HIV-infektsiooni levik.

Epidemioloogiline olukord Euroopas.

Tuberkuloosi haigestumist esineb kõigis Euroopa riikides. Lääne-Euroopas (v.a Portugal ja Hispaania) ning Skandinaavia maades on haigestumine väiksem, jäädes alla 10 juhu 100 000 inimese kohta. Endistes Idabloki maades, eriti aga endise Nõukogude Liidu alal ulatuvad haigestumuse näitajad keskmiselt 40–90 juhuni 100 000 inimese kohta. Oluliseks probleemiks tuberkuloosi haigestumises on raviresistentsuse teke ja levik, kusjuures riikides, kus tuberkuloos on sagedasem, on ka suurem multiresistentsete haigustekitajate osakaal. Nii on näiteks Soomes ja Rootsis haigestumus olnud pidevalt alla 10

juhu 100 000 inimese kohta ning vaid 0,6% haigustekitajatest on multiresistentsed. Samal ajal ulatub Balti riikides haigestumus 50–90 juhuni 100 000 inimese kohta ning multiresistentsete haigustekitajate osakaal on 9–14% (31).

Epidemioloogiline olukord Eestis.

Sarnaselt teiste Euroopa riikidega täheldati ka Eestis 1990. aastatel tuberkuloosi haigestumise kasvu, mis 1990. aastal registreeritud 21 juhust 100 000 inimese kohta suurenes 1998. aastaks 48 juhuni 100 000 inimese kohta (vt www.tervisekaitse.ee). Haigestumise kasv toimus valdavalt kopsutuberkuloosijuhtude sagenemise arvelt, sealjuures on kopsuväliste haigusjuhtude arv aastate jooksul jäänud samaks (32). Ka laste haigusjuhtude arv mitmekordistus aastatel 1994–2000 (Eesti tuberkuloosiregister 2004). Haigestumise kasv esines, vaatamata sellele et BCG-vaktsiiniga hõlmatus on pidevalt olnud üle 95%. Eestile on eriti iseloomulik multiresistentsete haigustüvede suur osakaal, mis moodustavad 14,1% kõigist haigusjuhtudest ja see on kõrgeim näitaja kogu maailmas (31). Tuberkuloos on eriti tõsine haigus immunodefitsiidiga isikutel. Praeguseks ei ole meil piisavalt uuritud tuberkuloosi ja HIV-infektsiooni koosinemist ning selle mõju haiguse kulule. On täheldatud, et viimastel aastatel on kasvanud HIV-positiivsete isikute arv tuberkuloosigaetete hulgas (Eesti tuberkuloosiregister 2004). Haigestumise kasvu Eestis on seletatud pigem sotsiaalsete muutuste kui immunodefitsiidiga isikute arvu suurenemisega.

Immuniseerimine. Tuberkuloosivastaseks immuniseerimiseks kasutatakse *Mycobacterium bovis*'e nõrgestatud tüvedel põhinevat BCG elusvaktsiini. Vaktsiin on kasutusel olnud enam kui pool sajandit ja on üks laialdasemalt kasutatavaid vaktsiine kogu maailmas. BCG vaktsiinitüve ei ole kunagi kloonitud ning praeguseks on kasutusel erinevatelt tootjatelt mitmeid geneetiliselt erinevaid tüvesid, mis on oma nime saanud tüve säilitamiskoha järgi (nt Pariis, Kopenhaagen, Tokio jne). Uuringud erinevate tüvede osatähtsusest vaktsiini efektiivsuses ja talutavuses puuduvad, kuid on

oletatud, et erinevates uuringutes näidatud erinev efektiivsus võib olla seotud vaktsiinis kasutatava alatüvega. BCG-vaktsiini efektiivsus lapsea ja kesknärvisüsteemi tuberkuloosi vältimisel on korduvalt kinnitust leidnud ning ulatub 86%ni. Tekkinud immuunsus kestab umbes 15 aastat. BCG-vaktsiini osa täiskasvanute kopsutuberkuloosi vältimisel on siiani ebaselge, erinevate uuringute andmetel kõigub efektiivsus 0–80%ni. WHO soovib BCG-vaktsiini kasutada vaid vastsündinute või imikute vaktsineerimisel, revaktsineerimiste kasutamine kooli astumisel või noorukieas ei ole siiani oma efektiivsust tõestanud (33, 34). Euroopas immuniseeritakse vastsündinuid 34 riigis ning imikuid 8 riigis. Vaid riskirühma kuuluvate laste vaktsineerimisega piirduvad üksikud Lääne-Euroopa riigid (Taani, Saksamaa, Holland ja nüüd ka Inglismaa), aga ka Ameerika Ühendriigid – kõigis neis riikides on haigestumus tuberkuloosi olnud püsivalt väga väike. WHO soovib BCG-vaktsiinist loobuda, kui 1) on olemas adekvaatne registreerimissüsteem; 2) bakterioloogiliselt kinnitatud kopsutuberkuloosi haigestumine on alla 5/100 000; 3) viimase 5 aasta jooksul on haigestumus kesknärvisüsteemi-tuberkuloosi alla 5 aasta vanustel lastel olnud alla 1 juhu 10 miljoni inimese kohta; 4) risk haigestuda tuberkuloosi on alla 0,1% (35). Eestis kõik need kriteeriumid seni veel täidetud ei ole, mistõttu vastsündinute vaktsineerimine peab jätkuma. Väljatöötamisel on uued vaktsiinid, mida tahetakse ennekõike kasutusele võtta, et vältida täiskasvanute haigestumist kopsutuberkuloosi (36).

Poliomüeliit

Poliomüeliit on polioviruse põhjustatud süsteemne haigus, mis kahjustab peamiselt kesknärvisüsteemi, põhjustades halvatusi. Jääv paralüüs ja seega invaliidistumine tekib ühel 200 nakatunust ehk umbes 0,1–1%-l mittevaktsineeritust.

Epidemioloogiline olukord Euroopas ja maailmas. Tänu efektiivsetele immuniseerimisprogrammidele on poliomüeliiti haigestumine kogu maailmas peaaegu likvideeritud. Läänepoolkera tunnistati poliovabaks 1991. aastal ning Euroopa

regioonile anti poliovaba sertifikaat 2002. a juunis. Siiski ei ole poliomüeliit maailmast täielikult kadunud ning haigust esineb veel India subkontinendil ning Sahara-taguses Aafrikas. Poliomüeliidist loodetakse kogu maailmas täielikult vabaneda 21. sajandi esimesel poolel. Lisaks võimalusele metsiku polioviiruse tüve importimiseks endeemilistest kollektist eksisteerib ka risk vaktsiiniviiruse ringluseks. Alates 2002. a juunist on Euroopas registreeritud neli vaktsiiniviiruse transmissiooni ning sellest põhjustatud poliomüeliidi juhte on esinenud Rumeenias ja Kasahstanis. Eestis oli poliomüeliidiepideemia kõrgpunkt 1958. aastal, kui registreeriti 986 haigusjuhtu (83 juhtu 100 000 inimese kohta). Vaktsineerimise tulemusena vähenes haigestumine kiiresti ning 1959. aastal esines 60 haigusjuhtu ja viimane poliomüeliidahaige registreeriti 1961. aastal (37).

Immuniseerimine. Poliomüeliidivastane vaktsineerimine on olnud üks edukamatest kogu vaktsineerimise ajaloos. On olemas kaks vaktsiin tüüpi: suu kaudu manustatav nõrgestatud haigustekitajaid sisaldav elusvaktsiin (OPV ehk Sabini vaktsiin) ning surmatud viirust sisaldav lihasesiseselt manustatav vaktsiin (IPV ehk Salki vaktsiin). Parema immunogeensusega on OPV, sest ta põhjustab ka paikse limaskestaimmuunsuse tekke. Elusvaktsiini puuduseks on kõrvaltoimena tekkiv lõtv halvatus, mille sageduseks on 1 juht 2,5 miljoni vaktsineeritu kohta, samuti see, et vaktsiiniviirus võib sattuda keskkonda. Seetõttu soovitatakse OPVd kasutada vaid riikides, kus veel hiljuti esines metsiku viiruse poolt põhjustatud poliomüeliiti või millest on suur oht selle viiruse importimiseks. IPV efektiivsus on küll mõnevõrra väiksem kui OPV-l, kuid tema kasutamisel on välditud vaktsiiniviiruse sattumine keskkonda ning pole riski lõtvade halvatusete tekkeks. IPV eeliseks on tema kasutamise võimalus kombineeritud vaktsiinide koostises. WHO soovib OPV-lt IPV-le üle minna riikides, kus metsiku viiruse tekitatud poliomüeliidijuhte ei ole esinenud enam kui 5 aasta jooksul ning kus hõlmatus vaktsineerimistega on üle 90%. Kuigi IPV on umbes viis korda kallim kui OPV ning tema manustamisega lisanduvad veel süstimisega seotud

kulud, on enam kui 90% Euroopa riikides kasutatavalt või täielikult üle mindud IPV kasutamisele. Eesti epidemioloogiline olukord vastab täielikult WHO püstitatud OPV-lt IPV-le ülemineku kriteeriumitele ning IPV-le tuleks üle minna vältimaks OPV kasutusega seotud komplikatsioone. Vaatamata soodsale epidemioloogilisele olukorrale soovib WHO säilitada vaktsinatsioonidega hõlmatus üle 90%. Enne poliomüeliidivastase vaktsineerimise täielikku lõpetamist tuleks kogu maailmas üle minna IPV kasutamisele, ja kui sellega on tagatud vaktsiiniviiruse leviku peatumine, saab hinnata, kas polioviiruse ringlus on täielikult likvideeritud (38).

Leetrid

Leetrid on *rubeola*-viiruse põhjustatud hingamisteede kahjustuse ja lööbega kulgev väga nakkav lapsea haigus. Enamasti on haigus healoomulise kuluga, kuid 1000 haigusjuhu kohta esineb 1–3 surmajuhtu, sealjuures on arenguriikides suremus veelgi suurem. Mõnel juhul põhjustavad leetrid tõsiseid tüsistusi nagu kopsupõletik, entsefaliit ja alaäge skleroseeruv panentsefaliit.

Epidemioloogiline olukord Euroopa riikides. Pärast immuniseerimisprogrammide rakendamist on haigestumus leetritesse Euroopas vähenenud 90% võrra, kuid siiski põhjustab leetriveriirus jätkuvalt haigestumist ja surmajuhte nii arenenud kui ka arenguriikides. Kogu maailmas registreeritakse aastas üle 31 miljoni haigusjuhu ja sureb 777 000 inimest. Euroopas on viimastel aastatel väiksemaid leetripuhanguid esinenud Saksamaal, Itaalias, Prantsusmaal, Venemaal ja Ukrainas, selle põhjuseks arvatakse olevat madal vaktsineerituse tase teatud rahvastikurühmade hulgas.

Epidemioloogiline olukord Eestis. Leetritevastane vaktsineerimine toimub Eestis 1960ndate lõpust, kuid esimesel paarikümnel aastal, kui vaktsineeriti kas ainult linnades elavaid lapsi või teostati immuniseerimine liiga noores vanuses, olulist nihet haigestumises ei toimunud. Alates 1994. aastast on kasutusel leetrite-mumpsipunetiste (MMR) kombineeritud vaktsiin, millega 1 aastaste hõlmatus 2004. aastaks oli >95% ja teise vaktsiinidoosi oli saanud

97% lastest. Praeguseks on haigestumine leetritesse peaaegu likvideeritud, kuigi 5aastase vaheaja järel on Eestis taas registreeritud leetrijuhud (vt www.tervisekaitse.ee).

Immuniseerimine. Kasutatakse elusvaktsiini, mis on hea immunogeensuse ja madala reakto-geensusega. Adekvaatne pikaajne immuunsus tekib, kui esimene vaktsiinidoos manustada 12–15 kuu vanuselt ning teine vanemas lapseas. WHO andmetel on leetrivaktsiin kasutusel kõigis riikides, sealjuures 85% neist kasutatakse MMR-vaktsiini. WHO Euroopa regiooni eesmärgiks on, et 2005. aasta lõpuks saab vähemalt 80% riikidest esimese doosi leetrivaktsiini enam kui 95% alla 2aastastest lastest ja aastaks 2008 manustatakse ka teine vaktsiinidoos enam kui 95% lastele. Sellega loodetakse peatada leetrite levik Euroopa regioonis. 1990ndate lõpus oletati, et leetrivaktsiin manustatuna MMR-vaktsiini koostises võib olla seotud põletikulise soolehaiguse ja autismiga (39). Hilisemad laiaulatuslikud epidemioloogilised uuringud on aga nimetatud väite täielikult ümber lükanud (40–42).

Mumps

Mumps on piisnakkusena leviv süsteemne haigus, mida iseloomustab süljenäärmete, enamasti kõrvasüljenäärmete turse. Umbes 5% haigetest esineb närvisüsteemi haaratus meningiidi või entsefaliidi näol. Haiguse pödemisel pärast puberteediiga on sagedaseks (38% juhtudel) komplikatsiooniks orhiit, mis võib põhjustada steriilsust.

Epidemioloogiline olukord Euroopa riikides. Epidemioloogilise olukorra hindamist Euroopas takistab erinevate registreerimissüsteemide olemasolu. Nii näiteks registreeritakse Eestis nii laboratoorselt kinnitatud, kliiniliselt tüüpilised (kõrvasüljenäärme-põletik), kuid laboratoorselt kinnitamata juhud kui ka epidemioloogilist seost omavad, kuid laboratoorselt kinnitamata juhud. Soomes registreeritakse ainult laboratoorselt kinnitatud juhud. Kuna uuringud on näidanud, et mumpsiviirus põhjustab vaid osa kõigist kõrvasüljenäärme-põletikest, siis on haiguse sageduse ülehindamise vältimiseks otstarbekas registreerida vaid laboratoorselt kinnitatud haigusjuhud (43).

Viimase kümne aasta jooksul on mumpsijuhtude arv Euroopas tervikuna vähenenud 57%, Lääne-Euroopas kuni 81% ning praegusel ajal on haigestumus Euroopas üldiselt väike. Siiski täheldatakse mõningates Euroopa riikides vaatamata efektiivsele vaktsiinile mumpsiviiruse haigestumise kasvu ning seda eriti noorukite ja noorte täiskasvanute seas. Nii oli Inglismaal ja Walesis haigusjuhtude arv 2003. aastal võrreldes 1996. aastaga kasvanud enam kui 15 korda (vastavalt 1529 vs 96 haigusjuhtu); enamik haigusjuhte esines noorukite hulgas, kes ei olnud mumpsivaktsiini üldise immuniseerimisprogrammi raames saanud (44). Ka Belgias on esinenud puhanguid 3–12aastaste laste hulgas. Kuna mumpsiviiruse vältimiseks on vajalik vähemalt üle 90% hõlmatus vaktsineerimisega, siis just vähest hõlmatus peetakse mumpsiviiruse haigestumise kasvu põhjusteks (45).

Epidemioloogiline olukord Eestis. 2003. aastal registreeriti 35 mumpsijuhtu, s.o 2,6 juhtu 100 000 inimese kohta, sealjuures üle poole haigestunutest (20 isikut 35st) olid vaktsineeritud (vt www.tervisekaitse.ee).

Immuniseerimine. Mumpsiviiruse komponendi kasutatakse MMR-vaktsiini koosseisus, kuid erinevates vaktsiinides on kasutusel erineva immunogeensusega viiruse tüved. Lääne-Euroopa riikides ja ka Eestis kasutatakse vaktsiine, mis sisaldavad Jeryl Lynni tüve, mis on immunogeensem kui Rubini tüvi. 2001. a oli mumpsivaktsiin kõigi Lääne-Euroopa riikide vaktsineerimiskalendrites, kuid puudus nelja Kesk- ja Ida-Euroopa riigi ning viie endise Nõukogude Liidu vabariigi kalendrist. Mumpsiviiruse leviku kontroll eeldab >90% vaktsineerimise hõlmatus saavutamist vähemalt ühe doosiga ja selle hõlmatus säilitamist. Immuniseerimisega hõlmatus on riigiti erinev, kõikides üle 95% Soomes ja Tšehhis ning alla 50% Poolas ja Maltal. Eestis alustati mumpsiviiruse vastu vaktsineerimist monovaktsiiniga 1981. aastal ja revaktsineerimist MMR-vaktsiiniga 1996. aastal. Praegu kasutatakse vaktsineerimiseks kahte doosi MMR-vaktsiini, mille esimese ja teise doosiga hõlmatus 2004. aastal oli vastavalt 97,5% ja 92% (vt www.tervisekaitse.ee).

Punetised

Punetised on tavalisel lapseas palaviku ja lööbega kergelt kulgev nakkushaigus. Oluline on aga punetiseviiruse teratogeene toime ning sellega kaasuv kongenitaalsete punetiste oht. Kaasasündinud punetiste sündroom avaldub kas südame väärarenguna, pimeduse või kurtusena.

Epidemioloogiline olukord Euroopa riikides. Punetiste seiresüsteem on erinevates Euroopa riikides erinev, mõnes riigis ei nõuta kliinilise diagnoosi laboratoorset kinnitust, teistes aga puudub kongenitaalsete punetiste seire täielikult. Tänu immuniseerimisprogrammide efektiivsusele on haigestumus punetistesse oluliselt vähenenud. Näiteks Rootsis, Soomes, Taanis ja Islandil on haigestumus, sealhulgas ka kongenitaalne infektsioon, likvideeritud (46). Teistes Euroopa riikides esines 2003. aastal kokku enam kui 300 000 haigusjuhtu ja seda peamiselt hiljuti vaktsineerimist alustanud riikides. Aastatel 2000–2003 registreeriti Euroopas WHO andmetel 89 kongenitaalsete punetiste sündroomi juhtu, neist 42% olid Rumeenias. Kogu maailmas arvatakse aga olevat üle 100 000 kongenitaalsete punetiste sündroomi juhtu aastas.

Epidemioloogiline olukord Eestis. Nakkushaiguste ennetamise ja tõrje seaduse järgi peaks punetiste registreerimine toimuma vaid laboratoorselt kinnitatud diagnooside alusel. Enne immunoprofülaktika alustamist 1980ndate lõpus oli Eestis haigestumus punetistesse keskmiselt 249 juhtu 100 000 inimese kohta aastas, kusjuures 3–4,6% haigestunutest moodustasid reproduktiivses eas naised (vt www.tervisekaitse.ee/jutud/Punetised.htm). Kui suur osa aga Eesti reproduktiivses eas olevatest naistest on seronegatiivsed, ei ole siiani süstemaatiliselt uuritud. Pärast vaktsineerimise rakendamist on haigestumine punetistesse oluliselt vähenenud: kui 1994. aastal registreeriti 109 juhtu 100 000 inimese kohta, siis 2004. aastal oli vastav näitaja vähenenud 1,7 juhuni. Huvitav on aga, et 2003. aastal oli 1/3 punetistesse haigestunutest eelnevalt immuniseeritud (vt www.tervisekaitse.ee/jutud/Punetised.htm). Arvestades teistes riikides näidatud punetistevaktsiini suurt efektiivsust (>95%), haiguse

ebaspetsiifilist kliinilist pilti ning suurt immuniseerimistega hõlmatus, viitab haigusjuhtude püsimine pigem ebatäiuslikule registreerimissüsteemile kui vaktsiini ebaefektiivsusele.

Immuniseerimine. Haigestumise vähenemisele vaatamata peab punetiste immunoprofülaktika jätkuma, sest punetiseviiruse levik ei ole ei globaalselt ega ka regionaalselt peatatud. Ainukeseks praegu turul olevaks vaktsiiniks on RA 27/3, mis on väga immunogeenne ja hästi talutav. Punetistevaktsiin on 47 Euroopa riigi vaktsineerimiskalendis, neist 45s MMR-vaktsiinina. Enamikus riikides on vaktsinatsioonidega hõlmatus 80–90%. Vaktsiinist tekkinud immuunsus on pikaajaline, kuid väheneb aastatega (47). Seega ei piisa ühest, 12–15 kuu vanuselt manustatud vaktsiinidoosist, et vältida kongenitaalsete punetiste sündroomi. Teine MMR-vaktsiini doos tehakse osas riikides 4–6 a vanuselt, osas aga teismeliseas. Eestis oli 2004. aastal punetistevaktsiiniga hõlmatus esimese ja teise doosi järel vastavalt 96,2% ja 75,8% (vt www.tervisekaitse.ee).

II. Nakkushaigused, mille vältimiseks immuniseeritakse lähtuvalt epidemioloogilisest olukorrast

Gripp

Gripp, mille tekitajaks on A- ja B-gripiviirused, on ülemiste hingamisteede infektsiooni põhjustav viirushaigus, mida põevad nii lapsed kui ka täiskasvanud. Gripile on iseloomulikud iga-aastased väiksema või suurema ulatusega puhangud, mille käigus haigestub 10–40% rahvastikust ja hospitaliseerimist vajab umbes 1% haigestunutest. Haiguse tüsistusteks on kopsupõletik, krupp ja bronhioliit, mis on eriti rasked haigused imikutel ja vanuritel. Grippi haigestumuse ja suremuse määra on aga raske hinnata, sest mitmed erinevad viirused, näiteks respiratoorne süntsütiiaalviirus, paragripp ja adenoviirus, võivad põhjustada sarnase kliinilise pildiga respiratoorset haigestumist. Ajaloost on teada mitmeid gripipandeemiaid, millest ulatuslikem oli kahtlemata 20. sajandi alul kogu maailma vallutanud hispaania

gripp, mille käigus suri erinevatel andmetel 40 kuni 60 miljonit inimest.

Epidemioloogia Euroopa riikides.

Euroopas on kaks üle-euroopalist seiresüsteemi: EuroGROG (*Pan European Perspective for the Surveillance of Influenza*) ja EISS (*European Influenza Surveillance Scheme*), mis tegelevad vastavalt 30 ja 23 riigist gripi seire andmete kogumise ja ettekandmisega. Aastatel 2001–2003 registreeriti meie naaberriigis Soomes umbes 1000 kuni 3000 laboratoorselt kinnitatud gripijuhtu aastas, väiksem oli aga juhtude arv 2004. aastal, kui registreeriti vaid 194 haigusjuhtu (vt www.ktl.fi). Gripp etendab olulist osa ka rahvastiku suremuse suurenemisel. Suurbritannias aastatel 1989–1998 esinenud gripiepideemiade analüüs näitas, et keskmiselt suurenes surmajuhtude arv seal sel perioodil 12 554 juhu võrra.

Epidemioloogiline olukord Eestis. Aastatel 2000–2004 moodustas gripp Eestis respiratoorsete haigestumiste struktuuris vaid 1–3% (vt www.tervisekaitse.ee), mis on kümme korda väiksem näitaja kui samal perioodil Soomes. Isegi kõige intensiivsema haigestumise perioodil ei ületanud see näitaja 6–7%. Sellel perioodil uuriti Tervisekaitseinspektiooni (TKI) viroloogia kesklaboris 6335 ninakaabet, millest immuunfluorestsentsmeetodil diagnoositi A-gripp 13 juhul (0,2%) ja B-gripp 6 juhul (0,1%). Kindlasti ei peegelda need andmed tõelist gripilevikut Eestis – tõenäoliselt on meil gripi esinemine alaregistreeritud. Kuigi laboratoorselt kinnitatud gripijuhtude hulk on väike, on TKI hallatavas nakkushaiguste andmebaasis aastatel 1999–2004 registreeritud 103,4 kuni 2195,5 kliinilist gripijuhtu 100 000 inimese kohta aastas. Siiski moodustab see alla 10% kõigist respiratoorsetest viirusinfektsioonidest.

Immuniseerimine. Kuna gripi vastu efektiivne ravi puudub, on kõige levinumaks vahendiks gripi vältimisel vaktsineerimine. Immuniseerimiseks on olemas kaht tüüpi vaktsiine: trivalentne inaktiveeritud viirust sisaldav vaktsiin (TIV), mida manustatakse lihasesisese süstena, ja trivalentne külmadapteeritud nõrgestatud viiruseid sisaldav vaktsiin (T-CAIV),

mida manustatakse intranasaalselt, kuid mis ei ole Euroopas registreeritud. TIV on kasutusel olnud üle 50 aasta. Kuna epidemioloogilise olukorra alusel modifitseeritakse igal hooajal vaktsiiniviruse tüvi, siis tuleb gripivastast immuniseerimist korrata igal aastal. Gripivaktsiini efektiivsuseks noortel täiskasvanutel on kuni 90%, vanuritel ainult 30–40%, kuid 80% juhtudest hoiab vaktsiin üle 65aastastel ära rasked tüsistused. Vaktsiini efektiivsus on aga küsitav alla 5aastastel lastel, sest see ei ületa 50%. Lisaks vanusele sõltub vaktsiini tõhusus suuresti ka vaktsiinis kasutatud ja gripihooajal tsirkuleeriva gripiviiruse tüve antigeensest sarnasusest. Eestis tuleks lähtuda eelkõige Euroopa gripi vastu vaktsineerimise juhustest, milles soovitakse vaktsineerida vaid riskirühmadesse kuuluvaid isikuid nagu kroonilisi haigusi põdevad üle 6 kuu vanused lapsed ja täiskasvanud ning kõik üle 65 aasta vanused isikud. Vaktsineerima peaks ka isikuid, kes puutuvad kokku suure nakatumisriskiga inimestega (meditsiinitöötajad, lasteaiakasvatajad, hooldekodude töötajad jt) ning pikaajalisel aspiriinraviga olevaid lapsi, kellel on oht Reye sündroomi tekkeks.

Pneumokokiline infektsioon

Pneumokokk ehk *Streptococcus pneumoniae* põhjustab mitmesuguse paikmega tõsiseid haigusi nii lastel kui ka täiskasvanutel. Tõsisemateks haigusteks on kopsupõletik ja bakteriaalne meningiit, millest viimane on eriti halva prognoosiga. Ka tänapäeval on suremus pneumokokilise meningiidi tagajärjel kuni 10% ning 20%-l haigestest jäävad paranemise järel rasked jääknähud (kuulmise langus ning närvisüsteemihäired). Praeguseks on identifitseeritud enam kui 90 erinevat pneumokoki serotüüpi, millest invasiivset haigestumist põhjustavad valdavalt serotüübid 6B, 7F, 14, 19A, 19F ja 23.

Epidemioloogia Euroopas ja Eestis.

Enne antibakteriaalse ravi kasutuselevõttu oli pneumokokiline infektsioon väga sage. Tänapäeval on haigestumus sellesse infektsiooni keskmiselt 15 juhtu 100 000 inimese kohta aastas, kusjuures haigus on sagedasem alla 2 aasta vanustel lastel ja vanuritel. Üheks oluliseks probleemiks maailmas

on pneumokokkide penitsilliiniresistentsuse suurenemine, mida on täheldatud alates 1960. aastate lõpust. Euroopa riikidest esineb resistentsust enam Lõuna-Euroopas (Prantsusmaa, Hispaania ja Itaalia), kus kuni 40% pneumokoki tüvedest on kas mõõdukalt või tugevalt penitsilliiniresistentsed. Põhja- ja Kesk-Euroopa riikides aga on enamik pneumokoki tüvesid säilitanud oma tundlikkuse penitsilliini suhtes. Eestis oli 2000. aastate alul tehtud uuringus vähem kui 10% ninaneelust uuritavatest tüvedest mõõdukalt penitsilliiniresistentsed, suure resistentsusega tüvesid aga ei esinenud (48).

Immuniseerimine. Turul on kaks pneumokokivaktsiini: pneumokoki 23 erineva serotüübi kapsli polüsahhariidi sisaldav nn polüsahhariidne vaktsiin ja konjugeeritud vaktsiin, milles sisaldub 7 erinevat pneumokoki serotüüpi (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F). Polüsahhariidvaktsiiniga immuniseerimise järel ei teki antikehi alla 2 aasta vanustel lastel. Seda vaktsiini soovitatakse kasutada järgmistesse riskirühmadesse kuuluvate isikute vaktsineerimiseks: 1) kõik üle 65aastased; 2) isikud, kellel esinevad funktsionaalsed või anatoomilised defektid nagu asplenia, seljaajuvedeliku leke, suhkurtõbi, alkoholism, maksatsirroos, krooniline neerupuudulikkus, krooniline kopsuhaigus või kaugelarenenud kardiovaskulaarne puudulikkus; 3) isikud, kes põevad immunodefitsiitsusega kulgevaid haigusi nagu müeloom, lümfoom, Hodgkini tõbi, HIV-infektsioon; samuti isikud, kellele on teostatud elundi transplantatsioon või kes saavad pikaajalist kortikosteroidravi; 4) isikud, kes elavad suletud kollektiivis, näiteks hooldekodus. Konjugeeritud vaktsiin on Ameerika Ühendriikides imikute vaktsineerimiskavades kasutusel alates 2000. aastast ning selle tulemusena on haigestumus invasiivse pneumokokilise infektsiooni tagajärjel alla 2 aasta vanuste laste hulgas kahanenud 77–89%. Immuniseerimise mõju teistele pneumokoki põhjustatud haigustele, eriti otiidi esinemissagedusele on raske hinnata ennekõike seetõttu, et otiidi võivad olla tekitanud paljud tegurid (49). Euroopa riikide vaktsineerimiskavades konjugeeritud pneumokokivaktsiini praegu ei kasutata ja seda ennekõike vaktsiini väga kõrge hinna

tõttu. Küll aga soovitavad mitmed Euroopa riigid vaktsineerida riskirühma kuuluvaid imikuid. Eestis oleks enne vaktsiini kasutuselevõttu vaktsineerimiskavade alusel vajalik teha riskianalüüs, mis võtaks arvesse invasiivse pneumokilise infektsiooni sagedust, kohalikku invasiivsete pneumokoki serotüüpide levimust, pneumokoki antibiootikumiresistentsust, infektsiooni ravikulusid ning vaktsiini maksumust.

Marutõbi

Marutaud/-tõbi on loomade ja inimeste äge viirusnakkus, mille on põhjustanud lüssaviirus ning mis tekitab peaaegu alati surmaga lõppevat entsefaliiti. Marutõvesse nakatumine toimub haigestunud looma hammustamise järel või värske haava saastumisel looma süljega. Enam kui 90% kõigist inimese marutõve juhtudest on tekkinud kokkupuute järel marutaudis oleva koera või kassiga. Marutõve peiteaeg on 12 päeva kuni üks aasta. Haigusele spetsiifilist ravi ei ole, kuid marutaudis loomaga kokkupuute järel saab inimese haigestumist ja surma vältida vaid vaktsiini ning vajaduse korral ka immuunglobuliini manustamisega.

Epidemioloogia Euroopas. Euroopas on mõned piirkonnad, kuhu metsamarutaud ei ole levinud: Briti saared, Norra, Kreeka, Portugal jt. Paljud riigid (Itaalia, Prantsusmaa, Šveits, Soome, Belgia, Saksamaa) on marutaudi likvideerinud tänu koduloomade vaktsineerimisele. Kogu maailmas nakatub marutõppe igal aastal 50–100 000 inimest. Leedus suri 2004. aasta märtsis 6aastane poiss ning Lätis pärast kümneaastast vaheaega 2003. aastal koera poolt puretud mees (vt www.tervisekaitse.ee).

Epidemioloogiline olukord Eestis. Eestis viimastel aastatel marutõbe esinenud ei ole. Viimane juht registreeriti 1986. a Järvamaal, kui suri 10aastane tüdruk (50). Siiski on loomarünnete arv Eestis viimastel aastatel kasvanud, ulatudes 2003. aastal kuni 327,1 juhuni 100 000 inimese kohta. Seoses marutaudi haigestunud loomade arvu suurenemisega on tunduvalt kasvanud ka inimeste marutõppe haigestumise oht.

Immuniseerimine. Koduloomade vaktsineerimine on üheks olulisemaks meetmeks inimeste hai-

gestumise vältimisel, kuid mõnes riigis on kasutusel ka metsloomade vaktsineerimine. Inimese immuni-seerimiseks on Eestis registreeritud VERO-rakkudel (ahvi neerukoe rakud) kultiveeritud ja nõrgestatud elusvaktsiin, mida kasutatakse nii kokkupuute-eelseks kui ka -järgseks profülaktikaks. Vaktsiin on väga efektiivne. Uuringud on näidanud, et pärast 3 vaktsiinidoosi ja ühte revaktsineerimist püsib 96%-l vaktsineeritustest kaitsev antikehade tase veel 10 aasta pärast (51). Kokkupuute-eelset profülaktikat soovitatakse rakendada riskirühmadesse kuuluva-tele isikutele (veterinaararstid; veterinaarlaboratoo-riumi töötajad; loomatalitajad, kes puutuvad kokku marutaudikahtlaste loomadega; jahi- ja metsa-mehed; samuti isikud, kes lähevad tööle loomadega maadesse, kus marutõppe haigestumine on suur) (52). Tööandja rahastab töötaja tervise kaitseks vajalikku immuniseerimist neil tegevusaladel, kus töö ise-ärasuste tõttu esineb nakatumisoht (laboritöötajad ja veterinaarid). Kokkupuutejärgne ehk raviees-märgiline vaktsineerimine sõltub kontakti tüübist marutaudikahtlase või marutaudis oleva loomaga. Neid tüüpe on kolm, kusjuures II tüübi korral tuleb vaktsineerida võimalikult kiiresti ja III tüübi puhul tuleb vaktsineerida viivitamatult ning lisaks manustada ka immuunglobuliini. Nakkushaiguste ennetamise ja tõrje seaduse (2003) § 42 alusel rahastatakse vältimatu abi korras immuniseeri-miseks vajalike vaktsiinide ostu riigi eelarvest.

Puukentsefaliit

Puukentsefaliidi põhjustajaks on flaviviirus, mis on endeemiline *Ixodes*-puukidega edasikantav viirus-zoonoos. Enamasti haigestub inimene nakatunud puugi hammustuse tagajärjel, kuid viirus levib ka infitseeritud lehma- või kitsepiima joomisel. Haiguse kulg on sageli kahefaasiline: esimeses faasis esinevad gripisarnased sümptomid, teises faasis kujuneb erineva raskusastmega meningoentsefaliit, millest enamik inimesi tervistub. Üle 40%-l vanemaealistest patsientidest tekivad aga haigestumise järel mitmesugused jääknähud: tasakaalu- ja koordineerimis-häireid, peavalu ning jäsemete halvatus; esineda võivad ka surmajuhud, kuid need on harvad.

Epidemioloogiline olukord Euroopas ja Eestis. Puukentsefaliidi viirust on leitud enamikust Euroopa riikidest, välja arvatud Belgia, Luksem-burg, Holland, Portugal, Hispaania ja Inglismaa. Endeemilisteks piirkondadeks on Austria, Saksa-maa, Poola, Balkani maad, Baltikum ja Venemaa. Neis maades ulatub vaktsineerimata inimeste seas haigestumise sagedus kuni 50 juhuni 100 000 inimese kohta. Viimase kahe aastakümne vältel on põhjapoolkeral registreeritud temperatuurid viidanud globaalsele soojenemisele. Rootsisis tehtud uurimus näitas, et puukentsefaliiti haigestumise kasv oleneb pehmetest talvedest ja kevade varasemast algusest. See aga viitab võimalusele, et puugi-populatsioon Põhja-Euroopas võib suurene da ning puukide levitatavate haiguste arv kasvada (53). Ka Eesti kuulub puukentsefaliidi endeemiliste piirkon-dade hulka: aastatel 1999–2004 oli haigestumus 6,6–18,8 juhtu 100 000 inimese kohta.

Immuniseerimine. Puukentsefaliidivaktsiin on osutunud väga tõhusaks: pärast kolme doosi tekib vähemalt kolm aastat kestev kaitse haigestumise eest. Immuunsuse säilitamiseks on siiski vajalik üks lisadoos iga kolme aasta järel. Täielikult immuniseeritute hulgas on puukentsefaliiti äärmiselt haruldane haigus, kuid haigusjuhud võivad esineda osaliselt immuniseeritute hulgas (54). Soovitus vaktsineerida endeemiliste piirkondade elanikke põhineb Austria kogemusel, kus on alates 1980. aastast immuniseeritud enam kui 6,8 miljonit inimest, selle tulemusel on haigestumus kahanenud alla ühe juhu 100 000 inimese kohta. Samal ajal ei ole naabermaal Tšehhis muutusi haigestumises täheldatud (54). Seni on Austria ainuke maa, kus puukentsefaliidi vastu immuniseeritakse kogu rahvastikku, teistes Euroopa riikides soovitatakse piirduda vaid riski-rühmadega, kelleks on metsatöölised (sh vastavate erialade õppurid), kaitsevälased, piirivalvurid, jahimehed ja suvel ohupiirkondades sageli viibi-vad isikud. Rahvusvahelise puukentsefaliidi töö-rühma 6. kohtumisel Austrias jõuti konsensuseni, et puukentsefaliidivastast immuniseerimist peaks kaaluma kõigi laste puhul, kes elavad või käivad tihti endeemilistes piirkondades (55). Eestis puuk-

entsefaliidivaktsiin riiklikku vaksineerimiskavasse ei kuulu, küll aga vaksineeritakse inimeste omal kulul. Riskirühmadesse kuuluvatele isikutele peaks vaktsiinikulud kompenseerima tööandja.

Tuulerõuged

Varicella zosteri viirus võib põhjustada kahte teineteisest erinevat haigust: 1) tuulerõugeid, mis on äärmiselt nakkav, kuid enamasti kerge või mõõduka kuluga lapsea lööbeline haigus; ja 2) vöötohatis, mis valdavalt esineb vanemaealistel inimestel. Kuigi *Varicella zosteri* viiruse põhjustatud haigus ise on kerge kuluga, on tema tüsistused, nagu A-grupi streptokokiline infektsioon, entsefaliit ning generaliseerunud infektsioon immuunpuudulikel haigetel, väga tõsised ning võivad lõppeda surmaga. Haigus kulgeb tunduvalt raskemini ka siis, kui seda põetakse nooruki- või täiskasvanueas.

Epidemioloogia Euroopas ja Eestis.

Tuulerõuged on väga levinud lapsea haigus kogu maailmas. Noorukieaks on enam kui 95%-l inimestest antikehad selle viiruse vastu, mis viitab sellele, et neil on olnud viirusega kokkupuude. Eestis registreeritakse igal aastal 6000–7000 haigusjuhtu.

Immuniseerimine. *Varicella zosteri* viiruse vastu immuniseerimiseks kasutatakse elus, nõrgestatud elusviiruse tüve sisaldavat vaktsiini, mis on olemas nii monovaktsiinina kui ka kombineeritult MMR-vaktsiiniga. Vaktsiin on kasutusel imikute vaksineerimiskavades Ameerika Ühendriikides ja Euroopa riikidest Saksamaal ning Küprosel. Senised uuringud on näidanud, et vaktsiin on hea immunogeensusega ning väldib lööbelise haiguse teket 70–90% juhtudest. Puhangute korral võib siiski kuni 15% vaksineeritute haigestuda, kuid nende haiguse kulg on tavaliselt kerge. Vaatamata sellele et tuulerõugevaktsiin on tõestanud oma tõhusust haiguse vältimisel, ei soovita WHO selle lisamist vaksinatsoonikavadesse enne, kui on lahendatud probleemid, mis takistavad hemoofiiluse, pneumokoki ja rotaviiruse vaktsiini rakendamist. Eestis võiks lähtuda WHO soovistest, kuid kaaluda vaktsiini kasutamist riskirühma kuuluvatel

isikutel, nagu tuulerõugeid mittepõdenud töötajad, kellel oma töö tõttu on suur oht haigestuda (lasteaiakasvatatajad, lasteosakondade meditsiinipersonal), samuti noorukid ja immunokomprimeeritud isikud, kes ei ole tuulerõugeid varem põdenud.

Rotaviirusinfektsioon

Rotaviirus on kogu maailmas kõige sagedasem lapsea gastroenteriitide tekitaja. Haigust iseloomustab äge algus ning tema peamised sümptomid on oksendamine, vesine kõhulahtisus ja palavik. Ilma õigeaegse ja adekvaatse ravita võib välja kujuneda raske dehüdratsioon, mis harvadel juhtudel võib lõppeda surmaga. Haiguse põdemise järel ei kujune täielikku immuunsust, kuigi kõik järgnevad episoodid on kergemad kui esimene haigestumine.

Epidemioloogia Euroopas ja Eestis.

Haigusele on iseloomulik puhanguiline esinemine ja seda just talvekuudel, kui diagnoositakse 75–90% kõigist haigusjuhtudest (56). Lastekollektiivides (lasteaiad, lastekodud, haiglate lasteosakonnad) on rotaviirustõve puhangud tavalised ning rotaviirus on üks olulisemaid nosokomiaalsete infektsioonide tekitajaid. Rotaviirusinfektsiooni sageduseks alla 2 aasta vanustel lastel on 0,2–0,8 episoodi lapse kohta aastas, kusjuures 5. eluaastaks on peaaegu kõik lapsed rotaviirusinfektsiooni põdenud, seda nii arenenud riikides kui ka arengumaades. Soomes on 54% haiglaravi vajavatest gastroenteriidi juhtudest põhjustanud rotaviirus ning 3% kõigist hospitaliseerimistest toimus rotaviirustõve tõttu (57). Eestis spetsiifilisi epidemioloogilisi uuringuid rotaviirustõve esinemise kohta tehtud ei ole, kuid tervisekaitseinspektsiooni andmetel esines aastatel 2002–2004 umbes 800–1000 haigusjuhtu aastas (sagedus 66–82 juhtu 100 000 inimese kohta) (vt www.tervisekaitse.ee).

Immuniseerimine. Rotaviiruse seroloogia on kompleksne; teda klassifitseeritakse serogruppide (A kuni G), subgruppide, G-serotüüpide (G1 kuni G14) ja P-serotüüpide (13 P-serotüüpi) alusel. Rotaviirus põhjustab haigestumist nii loomadel kui ka inimestel, viimasel on enamiku kliinilistest

haigestumistest põhjustanud vaid 4 serotüüpi (G1P1A, G2P1B, G3P1A, G4P1A) ning seda on oluline teada vaktsiinide tootmisel (58). Kliinilistes uuringutes on katsetatud vaktsiinide aluseks olnud nii loomade rotaviirus, loomade ja inimese viiruse reassortandid kui ka inimese nõrgestatud viirused. 1998. aastal litsentseeriti Ameerika Ühendriikides tetravalentne vaktsiin, mille aluseks oli inimese ja reesusahviiruse reassortant. Selle vaktsiiniga immuniseerimisel saavutati raskete haigusvormide vältimisel küll umbes 85% efektiivsus, kuid selle kasutamise järel ilmnunud peensoole invaginatsioonijuhude sagenemist seostati ennekõike vaktsiiniga ja veel samal aastal eemaldati see turult (58). Praeguseks on kolmanda faasi kliinilistes uuringutes kaks vaktsiinkandidaati: pentavalentne inimese ja veise viiruse reassortanti sisaldav vaktsiin ning monovalentne inimese nõrgestatud viirust sisaldav vaktsiin.

Kombineeritud vaktsiinide kasutamine Euroopas ja Eestis

Vaktsiine, mis sisaldavad kaht või enamat antigeeni, nimetatakse kombineeritud ehk liitvaktsiinideks. Nende kasutamine ei ole uus: ligi pool sajandit on kasutusel olnud kolmikvaktsiinid DTP ja MMR.

Kombineeritud vaktsiinide kasutamise eesmärgiks on ennekõike lihtsustada laste immuniseerimist ning parandada immuniseerimistega hõlmatust. Nende kasutamisel on võimalik vähendada nii süstete kui ka manustamiskordade arvu, mistõttu nad on mugavamad lastele ja lapsevanemad aktsepteerivad neid paremini. Võrreldes monovaktsiinidega on kombineeritud vaktsiinidel järgmised eelised: 1) nende manustamisega kaasneb vähem nõelatorkeid; 2) nende manustamine on seotud väiksema tööjõukuluga ja võimaldab säästlikumalt kasutada

olemasolevaid ressursse; 3) nii lapsevanemad kui ka meedikud aktsepteerivad neid paremini ning 4) nende kasutamisel on võimalik saavutada parem ja õigeaegsem hõlmatust vajalike immuniseerimisega. Oma talutavuselt on enamik kombineeritud vaktsiine võrreldavad monovaktsiinidega (26). Kombineeritud vaktsiinide peamised puudused võrreldes monovaktsiinidega on 1) nende kõrgem hind; 2) võimalik interferents vaktsiiniantigeeni ja kandjaproteiini vahel (seda eriti Hib PRP ja teetanuse toksoidi vahel); 3) paiksete kõrvalnähtude sagenemine, mis on positiivses korrelatsioonis kordusdooside arvuga. Ekspertide arvates peaks tulevikus laste kalendrijärgne immuniseerimine toimuma vaid kombineeritud vaktsiine kasutades.

Uuemad kombineeritud vaktsiinid põhinevad peamiselt kas DTP-vaktsiinil (valdavalt Pa-komponenti sisaldaval), millele on lisatud kas Hib, IPV või HepB komponendid, või MMR-vaktsiinil, millele lisatakse *varicella*-komponent. Väljatöötamisel on ka haigustepõhised vaktsiinid, näiteks hepatiidivaktsiin, kus on liidetud HepA ja HepB komponent, või meningiidivaktsiin, mis sisaldab bakteriaalset meningiiti põhjustavate bakterite antigeene (meningokokk, *Haemophilus influenzae* b-tüüp, pneumokokk). Sagedamat kasutust leidvad kombineeritud vaktsiinid on loetletud tabelis 1.

Nagu tabelist 1 näha, on kombineeritud vaktsiinid Euroopas laialt kasutusel. Kuna enamikus Lääne-Euroopa riikides on üle mindud IPV- ja Pa-vaktsiini kasutamisele, siis on sagedamini manustatavaks kombinatsiooniks DTPa-Hib-IPV-vaktsiin. Mõnes riigis, nagu Belgia ja Saksamaa, on kasutusel kuuevalentne vaktsiin. Saksamaalt ja Austriast on tulnud viiteid seostamiseks imiku äkksurma sündroomi selle vaktsiiniga; kolme aasta

Tabel 1. Euroopas sagedamini kasutusel olevad kombineeritud vaktsiinid (v.a DTP ja MMR)

Vaktsiin	Immuniseeritav kontingent	Vaktsiini kasutavad riigid
DTPw-IPV	imikud; 18 k; 4–5 a	Ungari, Iirimaa, Läti, Leedu, Malta
DTPw-Hib-IPV	imikud; 11–18 k	Prantsusmaa, Läti, Leedu, Luksemburg, Holland, Sloveenia
DTPa-IPV	4–5 a; 7 a	Andorra, Belgia, Taani, Itaalia, Norra, Šveits, Inglismaa
DTPa-Hib	imikud	Küpros, Tšehhi, Iisrael, Itaalia, Hispaania, Inglismaa
DTPa-Hib-IPV	imikud	Andorra, Taani, Island, Iirimaa, Itaalia, Luksemburg, Norra, Rootsi, Soome, Šveits, Inglismaa
DTPa-IPV-Hib-HepB (kuuevalentne)	imikud	Andorra, Austria, Belgia, Küpros, Saksamaa, Itaalia, Monaco, San Marino

jooksul on registreeritud 4 juhtu. Praeguseni on EMA (*European Medicines Evaluation Agency*) eksperdid seisukohal, et puudub kindel tõendus, et imiku äkksurma oleks seostatud kuuevalentsete vaktsiinidega. Siiski soovivad eksperdid hoolikalt jälgida kõrvalnähte ja neid registreerida (www.emea.eu/int).

Riikides, kus majanduslikud võimalused on tagasihoidlikumad kui arenenud Lääne-Euroopa maades, on kasutusel DTPw-ga kombineeritud Hib- ja IPV-vaktsiin. Seda kasutatakse imikute kalendrijärgseks vaktsineerimiseks ka Prantsusmaal, Leedus ja Lätis ning mitmetes Aafrika ja Lõuna-Ameerika riikides. Enne Pa-vaktsiini laialdast kasutuselevõttu ületas Euroopa tootjate poolt DTPw-vaktsiini pakumine nõudluse. Tänapäeval toodetakse aga enamik täisrakulist läkakõha komponenti sisaldavatest vaktsiinidest arengumaades, mistõttu lähitulevikus võivad tekkida probleemid nende vaktsiinide kättesaadavusega (59).

Peamiseks probleemiks kombineeritud vaktsiinide tootmisel on aga võimalik interferents eri vaktsiinikomponentide vahel, mis põhjustab ühe või teise antigeeni suhtes tekkiva immuunsuse nõrgenemise. Enam uuritud selles vallas on teetanuse toksoidiga konjugeeritud Hib-vaktsiin, mille puhul on näidatud, et võrreldes monovaktsiiniga tekib kombineeritud vaktsiini kasutamise järel tunduvalt väiksem Hib-vastaste antikehade kontsentratsioon ja seda eriti siis, kui Hib-antigeeniga on liidetud Pa-komponent. Täheldatud on ka väiksemat teetanuse toksoidi vastaste antikehade kontsentratsiooni. Arvatakse, et interferents esineb Hib-antigeeni ja kandjaproteiini vahel. Hib-vastaste antikehade (anti-PRP antikehad) väiksema kontsentratsiooni osatähtsus vaktsiini tõhususes ei ole aga siiani selge (23). Saksamaal tehtud uuringus oli DTPa-Hib-vaktsiini efektiivsus kolme vaktsiinidoosi ja tõhustusdoosi järel vastavalt 96,7% ja 98,5%, mis on väga hea tulemus (60). Teisalt on aga nii Inglismaal kui ka Hollandis täheldatud Hi-infektsiooni taasilmumist immuniseeritud laste hulgas, kusjuures haigestumist esineb sagedamini nendel, kes on saanud Hib-komponenti kombineeritud vaktsiini koostises (27). Kas siin on

tegemist põhjuse ja tagajärjega, peaksid näitama käimasolevad uuringud.

Nagu eespool öeldud, võivad kombineeritud vaktsiinid põhjustada rohkem paikseid kõrvalnähte kui monovaktsiinid, üldiselt on aga kombineeritud vaktsiinide talutavus võrreldav monovaktsiinidega ning sõltub ennekõike üksikute komponentide reaktogeensuspotentsiaalst. Kuuevalentne vaktsiin on Saksamaal kasutusel olnud 1997. aastast alates. Seal tehtud uuringust selgus, et selle vaktsiini kasutamise järel on paikseid reaktsioone esinenud vaid 0,46–3,1% vaktsineeritustest (61).

Immuniseerimisega välditavatesse haigustesse nakatumist mõjutavad tegurid

Nakkushaiguste, sh immuniseerimisega välditava nakkushaiguste levikut mõjutavad järgmised tegurid: makroorganismi poolt eelkõige haigusele vastuvõtlike inimeste arv; mikroorganismi poolt mikroorganismide virulentsus ja evolutsiooni käigus tekkinud haigustekitajate muutused; haigustekitajate levikut mõjutavad tegurid nagu inimasustuse tihedus, isiklik hügieen, toidukäitlushügieen, seksuaalhügieen, riskikäitumised (narkomaania, seksuaalpromiskuiteet). Nakkushaiguste levikut võivad väga oluliselt mõjutada ka muutused inimkäitumises, näiteks rahvusvahelise turismi elavnemine ja riskikäitumiste levik ühiskonnas. Immuniseerimisega välditavate haiguste levikut mõjutavateks kõige olulisemateks teguriteks on vaktsiinide kaitseefektiivsus ja kaitse kestus ning elanikkonna või vastavate riskirühmade hõlmatus immuniseerimisega.

Vaktsiinide kaitseefektiivsus ja kaitse kestus.

Nagu eespool öeldud, on meil kasutusel olevad vaktsiinid väga kaitseefektiivsed. Nii näiteks on leetrite ja punetiste vaktsiini ja lapseas tehtud B-hepatiidi vaktsiini kaitseefektiivsus 95–100% (53). Mõnevõrra väiksema kaitseefektiivsusega, kuid siiski tõhusateks vaktsiinideks on läkakõhavaktsiin ning BCG-vaktsiin. Immuniseerimise tulemusel kujuneva protektiivse immuunsuse kestus on erinevate vaktsiinide korral erinev ning seda tuleb arvesse

võtta vaksineerimiskalendrite koostamisel. Nii ollakse konsensusel, et B-hepatiidi immuniseerimise põhiskeemi järgi vaksineeritud inimestel kujuneb eluaegne immuunsus (62). Samas pole difteeria-teetanuse-läkakõha vaksineerimise järgne immuunsus eluaegne, seetõttu on oluline täiskasvanute revaksineerimine. Ka lapseas tehtava tuberkuloosivaktsiini (BCG-vaktsiini) mõju ei kesta täiskasvanueani ning revaksineerimine on ebaefektiivne: see on üheks teguriks, miks täiskasvanute hulgas on haigestumus tuberkuloosi küllaltki suur, hoolimata vastsündinute suurest hõlmatusest BCG-vaktsiiniga.

Kogu rahvastiku või riskirühmade hõlmatus immuniseerimisega. Rahvastiku piisava hõlmatus korral (>90–95%) väga kaitseefektiivsete vaktsiinidega kujuneb üldimmuunsusfooni (ingl *herd immunity*), mis on piisav vastava haigustekitaja leviku väga oluliseks piiramiseks või haigustekitaja ringluse lõpetamiseks kogu rahvastikus, samas suboptimaalse hõlmatus korral haiguspuhangud jätkuvad. Tänapäeval on kõige olulisemaks teguriks, mis mõjutab haigestumist vaksineerimisega välditavatesse haigustesse, rahvastiku hõlmatus

immuniseerimisega (63, 64). Viimastel aastakümnetel Euroopas tekkinud vaksineerimisega välditavate haiguste puhangute põhjuseks ongi olnud üldrahvastiku või teatud elanikkonnagruppide eba piisav hõlmatus immuniseerimisega. Selle näiteks on läkakõhapuhangud 1970.–1980. aastatel Suurbritannias ja Rootsis, difteeriapuhang 1990ndatel endise NSVL aladel, leetritepuhangud 21. sajandi alguses Iirimaa ja Itaalias ning mumpsipuhang 2005. aastal Suurbritannias. Immuniseerimisega hõlmatus tähtsust ja infektsioonhaiguste kiire leviku võimalust üleilmastumise tingimustes illustreerib veenvalt Hollandi näide: Hollandis keelduvad ühe religioosse kogukonna (ortodokssed protestandid) liikmed immuniseerimisest, mistõttu selles kogukonnas esinevad jätkuvalt leetrite, mumpsu, punetiste puhangud (65, 66); selle kogukonna hulgas oli 1992.–1993. aastal Lääne-Euroopa viimane lastehalvatuse puhang (27). Tänu üldrahvastiku suurele hõlmatusesele immuniseerimisega ei levinud puhangud Hollandis laiemalt, küll aga imporditi nii lastehalvatus kui ka leetrid kiiresti sama usulahu liikmete hulka Kanadasse (65, 68).

Kirjandus

1. Dittmann S, Wharton M, Vitek C, Ciotti M, Galazka A, Guichard S, et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. *J Infect Dis* 2000;181(Suppl 1):S10–22.
2. Vitek CR, Wharton M. Diphtheria in the former Soviet Union: reemergence of a pandemic disease. *Emerg Infect Dis* 1998;4:539–50.
3. MacCregor RR. *Corynebacterium Diphtheria*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.2457–65.
4. Overturf GD. *Corynebacterium Diphtheria*. In: Long SS, Pickering LK, Prober GK (eds). Principles and practice of pediatric infectious diseases. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p.771–6.
5. Jõgiste A, Ching P, Trei T, Kreysler J. Diphtheria in Estonia, 1991–1996. *J Infect Dis* 2000;181(Suppl 1): S65–8.
6. Millian SJ, Cherubin CE, Sherwin R, Fuerst HT. A serologic survey of tetanus and diphtheria immunity in New York City. *Arch Environ Health* 1967;15:776–81.
7. Cherry JD. Pertussis vaccines for adolescents and adults. *Pediatrics* 2005;116:755–6.
8. Hallander HO, Advani A, Donnelly D, Gustafsson L, Carlsson RM. Shifts of *Bordetella pertussis* variants in Sweden from 1970 to 2003, during three periods marked by different vaccination programs. *J Clin Microbiol* 2005;43:2856–65.
9. van Amersfoort SC, Schouls LM, van der Heide HG, Advani A, Hallander HO, Bondeson K, et al. Analysis of *Bordetella pertussis* populations in European countries with different vaccination policies. *J Clin Microbiol* 2005;43:2837–43.
10. Torm S, Meriste S, Tamm E, Alusalu S, Järviste A, Lang K. Pertussis outbreak in a basic school in Estonia: description, contributing factors and vaccine effectiveness. *Scand J Inf Dis* 2005;37:664–8.
11. Jõgiste A, Varjas J, Järviste A. Läkakõha tõrje tulemusi. *Eesti Arst* 2005;84:31–5.
12. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, et al. Do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 2002;109:124–9.

13. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003;21:2003–14.
14. Olin P, Rasmussen F, Gustafson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. *Lancet* 1997;350:1569–77.
15. Meriste S, Tamm E, Willems P, Lutsar I. Safety and immunogenicity of combined DTPa-IPV vaccine for primary and booster vaccination. *Scand J Infect Dis* 1999;31:587–91.
16. Tamm E, Veronese A, Contolmi M, Meriste S, Nacci P, Viviani S. Double-blind study comparing the immunogenicity of a licensed DTWPHib-CRM197 conjugate vaccine with three investigational, liquid formulations using lower doses of Hib-CRM197 conjugate. *Vaccine* 2005;23:1715–9.
17. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:302–17.
18. Saez-Llorens X, McCracken GH. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Long SS, Pickering LK, Prober GK (eds). *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p.264–71.
19. Torm S, Zilmer K, Urbsoo K, Tamm E, Närska M. *Haemophilus influenzae* b-tüübi poolt põhjustatud meningiit lastel Eestis (1998–2002). *Eesti Arst* 2004;83:441–5.
20. Lutsar I, Siirde T, Soopold T. Long term follow-up of Estonian children after bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:624–5.
21. Peltola H, Kilpi T, Anttila M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. *Lancet* 1992;340:592–4.
22. St.Geme JW. *Haemophilus influenzae*. In: Long SS, Pickering LK, Prober GK (eds). *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p.919–25.
23. Dagan R, Eskola J, Leclerc C, Leroy O. Reduced response to multiple vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infants. *Infect Immun* 1998;66:2093–8.
24. Vidor E, Hoffenbach A, Fletcher MA. *Haemophilus influenzae* type b vaccine: reconstitution of lyophilised PRP-T vaccine with a pertussis-containing paediatric combination vaccine, or a change in the primary series immunisation schedule, may modify the serum anti-PRP antibody responses. *Curr Med Res Opin* 2001;17:197–209.
25. Poolman J, Kauffhold A, De Grave D, Goldblatt D. Clinical relevance of lower Hib response in DTPa-based combination vaccines. *Vaccine* 2001;19:2280–5.
26. Meriste S, Lutsar I. Kombineeritud vaktsiinide immuno-geensus ja reaktogeensus lapseas. *Eesti Arst* 2000;79:678–83.
27. McVernon J, Andrews N, Slack MP, Ramsay ME. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet* 2003;361:1521–3.
28. Lellep A, Karki T. B-hepatiidi demograafilised riskitegurid Põhja-Eesti Verekeskuse doonorite hulgas aastatel 1996–1998. *Eesti Arst* 2001;80(4):180–4.
29. FitzSimonds D, Francois G, Emiroglu N, Van Damme P. Combined hepatitis B vaccines. *Vaccine* 2003;21(28):1310–6.
30. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HC, Alexander WJ, Hu PY, Judson FN, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990;263:1218–22.
31. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. WHO-IU against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 2001;344:1294–303.
32. Pehme L, Hollo V, Rahu M, Altraja A. Tuberculosis during fundamental societal changes in Estonia with special reference to extrapulmonary manifestations. *Chest* 2005;127:1289–95.
33. Haile M, Kallenius G. Recent developments in tuberculosis vaccines. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:211–5.
34. Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara MY, Brito SC de, et al. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet* 2005;366(9493):1290–5.
35. Fine PEM, Carniero IAM, Milstien JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunisation programmes: a discussion document (www.who.int/vaccine-research).
36. Andersen P, Doherty TM. The success and failure of BCG – implications for a novel tuberculosis vaccine. *Nature review. Microbiology* 2005;3:656–62.
37. Jögiste A, Kutsar K, Varjas J, Kerbo N. Nakkushaiguste immunoprofülakтика Eestis. *Eesti Arst* 2002;81(3):142–7.
38. John TJ. The final stages of the global eradication of polio. *N Engl J Med* 2000;343:806–7.
39. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal lymphoid nodular hyperplasia, non-specific colitis, and regressive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351:637–41.
40. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 2002;324:393–6.
41. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A population-based study of measles, mumps and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002;347:1477–82.
42. Makela A, Nuorti P, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2002;110:957–63.

43. Davidkin I, Jokinen S, Paananen S, Leinikki P, Peltola H. Etiology of mumps-like illnesses in children and adolescents vaccinated for measles, mumps, and rubella. *J Infect Dis* 2005;191:719–23.
44. Dobson R. Mumps cases on the rise in England and Wales. *BMJ* 2005;330:324.
45. Vandermeulen C, Roelants M, Vermoere M, Roseeuw K, Goubau P, Hoppenbrouwers K. Outbreak of mumps in a vaccinated child population: a question of vaccine failure? *Vaccine* 2004;22:2713–6.
46. Ukkonen P. Rubella immunity and morbidity: impact of different vaccination programs in Finland 1979–1992. *Scand J Inf Dis* 1996;28:31–5.
47. Davidkin I, Peltola H, Leinikki P, Valle M. Duration of rubella immunity induced by two-dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination. A fifteen-year follow-up in Finland. *Vaccine* 2000;18:3106–12.
48. Naaber P, Tamm E, Putsep A, Koljalg S, Maimets M. Nasopharyngeal carriage and antibacterial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in Estonian children. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:675–7.
49. Whitney CG. Impact of conjugate pneumococcal vaccines. *Ped Infect Dis J* 2005;24:729–30.
50. Märtin J. Andmed marutöve tõrje kohta Eestis. *Eesti Arst* 1999;(5):424–9.
51. Warrel MJ, Warrel DA. Rabies and other lyssavirus diseases. *Lancet* 2004;363:959–69.
52. Kutsar K. Immuniseerimise alused. *Lege Artis* (eriväljanne); 2003.
53. Lindgren E, Gustafson R. Tick-borne encephalitis in Sweden and climate change. *Lancet* 2001;358:16–18.
54. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res* 2003;57:129–46.
55. Kunze U, Asokliene L, Bektimirov T, Busse A, Chmelik V, Heinz FX, et al. Tick-borne encephalitis in childhood – consensus 2004. *Wien Med Wochenschr* 2004;154:242–5.
56. Matson DO. Rotaviruses. In: Long SS, Pickering LK, Prober GK. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2003.p.1105–7.
57. Vesikari T, Rautanen T, Von Bonsdorff CH. Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:24–30.
58. Dormitzer PR. Rotaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005; p.1902–13.
59. Milstien J, Munira SL, McKinney SL. Issues in selection of DTWP-based combination vaccines. *Vaccine* 2003; 21:1658–64.
60. Kalies H, Verstraeten T, Grote V, Meyer N, Siedler A, Schmitt HJ, et al. Four and one-half-year follow-up of the effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis/Haemophilus influenzae type b and diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-inactivated poliovirus/H. influenzae type b combination vaccines in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23: 944–50.
61. Lackmann GM. Comparative investigation of the safety of hexavalent vaccines for primary scheduled infant immunizations in Germany over a time period of 2 years. *Med Sci Monit* 2004;10:PI96–8.
62. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561–5.
63. The National Vaccine Advisory Committee. Strategies to sustain success in childhood immunizations. *JAMA* 1999;282:363–70.
64. Burns IT, Zimmerman RK. Immunization barriers and solutions. *J Fam Pract* 2005;54:S58–62.
65. van den Hof S, Conyn-van Spaendonck MA, van Steenbergen JE. Measles epidemic in the Netherlands, 1999–2000. *J Infect Dis* 2002;186:1483–6.
66. Hahne SJ, Ward M, Abbink F, van Binnendijk RS, Ruijs WL, van Steenbergen JE, de Melker HE. Large ongoing rubella outbreak in religious community in the Netherlands since September 2004. *Euro Surveill* 2005; 10:9.
67. Oostvogel PM, van Wijngaarden JK, van der Avoort HG, Mulders MN, Conyn-van Spaendonck MA, Rumke HC, van Steenis G, van Loon AM. Poliomyelitis outbreak in an unvaccinated community in The Netherlands, 1992–93. *Lancet* 1994;344:665–70.
68. Drebot MA, Mulders MN, Campbell JJ, Kew OM, Fonseca K, Strong D, Lee SH. Molecular detection of an importation of type 3 wild poliovirus into Canada from The Netherlands in 1993. *Appl Environ Microbiol* 1997;63:519–23.

Summary

Overview of immunisation-preventable infectious disease in Europe and in Estonia

The most effective way to prevent infectious diseases is active immunisation; thus high vaccination coverage has a major impact on prevalence of vaccine-preventable diseases. When designing vaccine programs most countries including Estonia rely on the WHO recommendations. This paper aims to describe the current epidemiological situation of vaccine preventable diseases in Europe and

in Estonia and gives an overview of available vaccines. The pro's and contras of various vaccines and immunisation schedules are described and the potential benefits of combination vaccines are discussed. Potential future trends are at the end of each chapter.

sirli.meriste@kliinikum.ee