

CIJEPLJENJE I CJEPIVA

DARKO RICHTER*

Novosti u cijepljenju sastoje se u uvođenju novih cjepiva i pojednostavnjenju vakcinalne prakse. Nova cjepiva u našem kalendaru su konjugirano cjepivo protiv hemofilusa tipa b, acelularno cjepivo protiv hripavca, cjepivo protiv hepatitisa B i inaktivirano cjepivo protiv poliomijelitisa. Praksa cijepljenja pojednostavnjena je jasnim citiranjem što jest, a što nije kontraindikacija, mogućnošću primjene bilo koje kombinacije pojedinačnih cjepiva, pojavom novih kombiniranih cjepiva (u jednoj smjesi do 6 cjepiva) i pravilom da se u slučaju propuštenog cijepljenja nastavlja prvom slijedećom prigodom ondje gdje se stalo bez potrebe ponavljanja prekinutog ciklusa. Od već zaboravljenih cjepiva posvećena je pozornost BCG-u i tumačenju kožnog tuberkulinskog testa. Na kraju, kratko je razmotrena problematika cijepljenja i živčanog sustava i date su neke praktične sugestije o postupanju prigodom cijepljenja u cilju smanjenja broja i težine nuspojava.

Deskriptori: CIJEPLJENJE, CJEPIVA, NUSPOJAVE, KONTRAINDIKACIJE, ENCEFALOPATIJA, BEZSTANIČNO CJEPIVO PROTIV HRIPAVCA, CJEPIVO PROTIV HEPATITISA B, CJEPIVO PROTIV VODENIH KOZICA, CJEPIVO PROTIV ROTAVIRUSA, CJEPIVO PROTIV HEPATITISA A, KOMBINIRANA CJEPIVA

UVOD

U ovom prikazu ograničit ćemo se na razmatranje cijepljenja dječje populacije protiv zaraznih bolesti, prvenstveno s motrišta zaštitnosti, nuspojava, komplikacija i kontraindikacija, koja su uže povezana s obvezatnim cijepljenjem te najčešće preporučivanim neobvezatnim ili novim cjepivima.

POJMOVI (1)

Cijepljenje protiv zarazne bolesti jest postupak kojim se hotimično izaziva specifični zaštitni imuni odgovor protiv uzročnog zaraznog patogena ili nekog njegovog proizvoda koji izaziva oštećenje zdravlja. Načini kako se to u praksi postiže mogu biti različiti:

- prvo poznato cijepljenje-vakcinacija sastojalo se u inokulaciji virusa vakcinije (Jenner nije poznavao viruse, ali je poznavao zaraznu prirodu sadržaja vezikula kravljih boginja), čije je prebolijevanje u čovjeka ostavljalo *unakrsnu imunost* prema velikim boginjama;
- neka cjepiva izazivaju *izravni imuni odgovor* prema cijelom zaraznom agensu, tj. prema brojnim antigenima modificiranog živog ili mrtvog raznog agensa (npr. živa atenuirana cjepiva-BCG, cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i crljenca, protiv vodenih kozica; ili mrtva cjepiva-cjelostanično cjepivo protiv hripavca, mrtvi virioni kao cjepivo protiv dječje paralize, hepatitisa A, krpeljnog meningoencefalitisa);
- neka cjepiva izazivaju *izravnu imunost* prema izvanstaničnom proizvodu infekcijskog agensa, npr. toksinu (toksoidi tetanusa i difterije);
- neka cjepiva izazivaju imuni odgovor *ograničen na samo jedan antigen* (rekombinantno cjepivo protiv hepatitisa B) ili *nekoliko relevantnih antigena*

(acelularno cjepivo protiv hripavca) čime se smanjuju nuspojave uz zadržavanje ili unapređenje specifične zaštitnosti protiv zarazne bolesti.

Imunogenost jest sposobnost cjepiva da izazove imunu reakciju, a najčešće se mjeri titrom serokonverzije, proliferacijskom transformacijom specifičnih limfocita T ili njihovim pojačanim izlučivanjem medijatora specifičnog imunog odgovora.

Djelotvornost (engl. *efficiency*) jest uspjeh lijeka (cjepivo jest lijek i ima zakonski status lijeka) dokazan u kontroliranom kliničkom ili terenskom pokusu. To još ne znači da lijek ima praktičnu vrijednost, jer, npr. može biti izuzetno skup i nedostupan, može biti krajnje kompliciran i neprimjenjiv na način da osigura željeni učinak u stvarnom životu.

Zaštitnost ili efikasnost (engl. *protectiveness, effectiveness, efficacy*) jest praktična sposobnost cjepiva da zaštiti od bolesti ili njezinih posljedica u stvarnom životu. Zaštitnost se izražava postotkom smanjenja pojave bolesti ili njezinih posljedica u cijepljene populacije u usporedbi s necijepljenom. Imuna

*Referentni centar Ministarstva zdravstva za dječju alergologiju
Specijalna bolnica za bolesti dišnog sustava djece i mladeži Srebrnjak

Adresa za dopisivanje:
Prim. dr. Darko Richter
Specijalna bolnica za bolesti dišnog sustava djece i mladeži
10000 Zagreb, Srebrnjak 100
E-mail: darkorichter@hotmail.com

Tablica 1.
Nuspojave najčešćih cijepljenja (1)

Table 1
Adverse events of common vaccines (1)

Cjepivo Vaccine	Doza Dosage	Nuspojava Adverse event	Postupak Treatment
DTwP	0,5 ml im.	U do 80% djece u prvih 24 h: lokalna reakcija (crvenilo, otok, bol), nemir, temperatura do 40,5°C Up to 80% within 24 h: local reaction, restlessness, fever up to 40.5°C rijetko/rarely: opsežna lokalna reakcija; unutar 48 h: T>40,5°C; unutar 48 h: hipotonično-hiporesponsivni napad; perzistentno plakanje>3h; unutar 3 dana: konvulzije large local reaction; within 48 h: T >40.5°C; within 48 h: hypotonic-hyporesponsive episode; unconsolable crying >3 h; within 72 h: convulsions. vrlo rijetko/very rare: unutar 7 dana: encefalopatija within 7 days: encephalopathy	paracetamol (započeti prije cijepljenja), oblozi, pojenje paracetamol (start before vaccination), cold compresses, hydration skidati temperaturu (fizično, paracetamol, ibuprofen); hospitalizacija lower temperature (physical means, paracetamol, ibuprofen); hospitalization
DTaP	0,5 ml im.	reakcije u do 10% djece reactions in up to 10% children	paracetamol po potrebi paracetamol as needed
DT, Td	0,5 ml. im.	lokalna reakcija obično bez temperature local reaction usually without fever	oblozi, paracetamol po potrebi cold compresses, paracetamol as needed
OPV	2 kapi-0,5 ml per os 2 drops-0.5 mL p.o.	postvakcinalni polio u zdravog kontakta bez aktivne imunosti, cjepljenika i imunokompromitiranog; provokacijski polio uz mišićne traume (injekcije) do 30 dana po cijepljenju postvaccinal polio in healthy contact without active immunity, in the vaccinee and in the immunodeficient; provocation polio with muscular trauma within 30 days	virus u stolici 4-6 tj.: prati ruke nakon mijenjanja pelena; ne OPV ako dolazi u kontakt s imunokompromitiranom osobom; ne davati i.m. injekcije 30 dana po cijepljenju virus excreted in stool for 4-6 weeks: hand washing after diaper manipulation; OPV should be withheld if vaccinee in contact with immunodeficient person; do not give intramuscular injections up to 30 days after OPV
IPV	0,5 ml im./sc.	lokalna reakcija local reaction	oblozi cold compresses
MMR	0,5 ml sc.	lokalna reakcija; nakon 7-12 dana temperatura (5-15%) prolazni osip (5%) 1-5 dana; konvulzije; prolazni artritis; prolazna trombocitopenija local reaction; after 7-12 days temperature in 5-15%, transitory exanthem in 5%; convulsions; transitory arthritis; transitory thrombocytopenia	oblozi, paracetamol po potrebi; izbjegavati trudnoću do 3 mj. nakon cijepljenja cold compresses, paracetamol; avoid pregnancy within 3 months of vaccination
Hib	0,5 ml im.	lokalna reakcija, subfebrilitet local reaction, low grade fever	oblozi, paracetamol cold compresses, paracetamol
HBV	10 µg im. (0-19 g.)	lokalna reakcija, subfebrilitet, glavobolja local reaction, low grade fever, headache	oblozi, paracetamol cold compresses, paracetamol
Var	0,5 ml im.	lokalna reakcija, temperatura, osip; vakcinalne bolesti u kontakta local reaction, fever, exanthem; vaccinal disease in non-immune contact	oblozi, paracetamol; izbjegavati kontakt s novorođenčadi, trudnicama i imunokompromitiranim osobama

reakcija izazvana cijepljenjem ne može spriječiti dodir patogenog agensa s organizmom i često njegovom nutrinom. Najučinkovitija cjepiva *sprečavaju da se*

zaraza ugnijezdi, tj. imuni sustav unese-ni virus učinkovito uklanja prije nego on izazove vidljivo oštećenje zdravlja, npr. u slučaju cijepljenja protiv dječje para-

lize ili hepatitisa B. Druga cjepiva, npr. BCG, štite od *posljedica* zaraze mikobakterijem ograničavajući razmnožavanje i mogućnost rasapa i letalnog ishoda, ali

nikako ne mogu u svakoga i uvijek iskorijeniti klicu koja je ušla u domaćina. Toksoidi tetanusa i difterije kao cjepiva zaštićuju od glavnog patogenog proizvoda klostridija i korinebakterija, iako ne štete samim klicama. S takvim se cjepivima, koja su inače individualno visoko zaštitna, ne može očekivati iskorjenjivanje bolesti u stanovništvu do stupnja u kojem bi bilo moguće napustiti cijepljenje.

Nuspojave cijepljenja mogu se razvrstati u tri skupine:

Reaktogenost jest opće svojstvo cjepiva da izazove upalnu reakciju. Najčešće se radi o lokalnoj upalnoj reakciji (tumor, dolor, rubor, calor et functio laesa). Opća reakcija uglavnom se sastoji u povišenju tjelesne temperature. Rijetko se može dogoditi anafilaksija na sastojke cjepiva.

Specifično-uzročne nuspojave kao npr.: prolazna trombocitopenija uz cijepljenje protiv ospica i crljenca, prolazna artropatija uz cijepljenje protiv crljenca (češće kod odraslih žena nego u drugih skupina) i vakcinalni paralitički poliomijelitis (u cjepjenika ili u kontakta).

Vremenski vezane nuspojave su drugi neželjeni događaji čija uzročna povezanost s cijepljenjem nije poznata, ali su konzistentno vremenski vezani s cijepljenjem. Najpoznatije su neželjene pojave kod cijepljenja protiv hripavca.

NUSPOJAVE TE STVARNE I NEPOSTOJEĆE KONTRAINDIKACIJE KOD CIJEPLJENJA

Cijepljenje je u visokom postotku opterećeno nuspojavama. Kako je u većini zemalja obvezatno, ili na drugi način "prisilno" ili "neizbježno" (npr. dijete koje nije procijepljeno po službenim preporukama ne pripušta se u vrtić, školu, itd.), te uz to, u dječjoj dobi još i univerzalno, što znači da se cijepi cijela dječja populacija ili naraštaj, postoji tendencija da se, uz istinske nuspojave, cijepljenju pripisuju i različiti drugi koincidentni neželjeni događaji ili rizici. Većina nuspojava je lokalnog reaktogenog značaja i sastoji se od crvenila, otoka i boli. Manji postotak dobiva povišenu tjelesnu temperaturu. U rijetkim slučajevima, međutim, mogu nastupiti i ozbiljne nuspojave. U slučaju živih cjepiva moguće

su klinički pune, atenuirane ili abortivne kliničke slike odgovarajuće bolesti s nešto kraćom inkubacijom (poliomijelitis, ospice, zaušnjaci, vodene kozice). Nuspojave cjepiva i postupci koje pri tom ili preventivno valja poduzeti prikazani su u tablici 1 (1).

Kontraindikacije za cijepljenje su *opće i posebne*. Opće vrijede za sva cjepiva ili pojedine skupine cjepiva (npr. skupne kontraindikacije za živa cjepiva) jednako, a posebne ovise o pojedinom cjepivu. One su sažeto prikazane u tablici 2 (1). *Istinske opće kontraindikacije* za primjenu cjepiva su anafilaksija na sastojke cjepiva, tekuća srednje teška ili teška bolest (bez obzira na febrilnost) te imunokompromitirano stanje. Uvijek nanovo treba naglašavati važnost uočavanja znakova ili podataka za imunodeficienciju u cjepjenika, kojemu tada *apsolutno treba uskratiti bilo kakvo živo cjepivo*. Pri cijepljenju vladaju određene kautele koje su se s vremenom proširivale i pretvorile u *neformalne kontraindikacije* kojima se znatan broj djece isključuje iz redovitog postupka procijepljivanja. Ta je pojava prisutna kod nas, ali i u svijetu. Tako su u tablici 2 navedene najčešće od tih "kautele" koje, same po sebi, ne bi trebale biti preprekom urednom cijepljenju.

SPECIFIČNA CIJEPLJENJA

Tuberkuloza

BCG se, tamo gdje je propisan, primjenjuje u prvim danima po porodu s jednako dobrom imunogenom reakcijom i zaštitnošću kao i bilo kada kasnije u dojenačkoj dobi. Gledajući bilo koji oblik tuberkuloze, BCG pokazuje prosječnu zaštitnost od 52% tijekom 50-60 godina od inokulacije (2). Prosječna zaštitnost cijepljenja iznosi 71% protiv letaliteta od tuberkuloze i 64% protiv tuberkuloznog meningitisa. Zaštita opada s vremenom proteklom od inokulacije: od prosječnih 82% u dječjoj dobi, pada na oko 67% u adolescenciji i mladoj odrasloj dobi i oko 20% u starijoj životnoj dobi (3). Za ovo cjepivo, koje je jedno od najrasprostranjenijih u svijetu (podijeljeno oko 5 mil. doza do sada), još uvijek nema točnih podataka o imunogenosti u *nedonošćadi* pa se i dalje preporučuje cijepljenje

tijekom prve godine života tek nakon dostizanja projicirane porodne težine. Cijepljenje BCG strogo je kontraindicirano u novorođenčadi sumnjive na primarnu imunodeficienciju jer, osobito u slučaju poremećene stanične imunosti, nema zacjeljivanja inokulacijske infekcije i nastaje smrtonosna diseminacija. Na moguću imunodeficienciju prvenstveno upozorava obiteljska anamneza (osobito muški članovi po majčinoj lozi, ali ima i specifičnih poremećaja autosomno recisivnog nasljeđivanja).

Što se tiče revakcinacije, koja je u nas, temeljem naputaka u dosadašnjem Pravilniku o načinu provođenja imunizacije. Ministarstva zdravstva, još uvijek masivno prisutna, nema sigurnih podataka o stvarnom povećanju zaštitnosti, iako se to može intuitivno pretpostaviti i neizravno potkrijepiti nekim rezultatima laboratorijskih istraživanja (4). Ipak, postoje i nuspojave, u prvom redu akcelarantne reakcije na cjepivo, tako da se crvenilo i indurat na mjestu inokulacije pojave u roku od 2 dana, pustula u roku od 7 dana a ulkus u roku od 2 tjedna, s time da cijeljenje može potrajati i duže od 3 mjeseca (5). Pri tome niti prevakcinalna PPD proba ne jamči sigurnost, jer PPD više odražava ekspoziciju tuberkuloznoj infekciji, nego hipersenzitivnost nakon BCG cijepljenja, koja relativno brzo blijedi (6). Osobito to vrijedi za BCG dat u novorođenačkoj dobi: nakon samo 6 mjeseci života, PPD proba negativna je ili <5 mm u 70% cijepljene dojenčadi, a nakon jedne do više godina negativizira se gotovo u sve djece koja su cijepljena u novorođenačkoj dobi (6, 7). K tome je u nas PPD proba vrlo slabe jačine, pa je i broj negativnih PPD reakcija visok. Pokazalo se da zaštitnost traje i unatoč negativizaciji kožnog testa nakon uspješne BCG inokulacije (3). U novom Pravilniku pripremaju se izvjesne promjene, u prvom redu smanjenje broja revakcinacija na samo jednu, u sedmom razredu osnovne škole.

Hepatitis B

Cjepivo protiv hepatitisa B (*HBV*) jest rekombinantno cjepivo proizvedeno genetskim inženjeringom na (pekar-skim) kvašćevim gljivicama i sadrži čisti

Tablica 2.
Stvarne i nepostojeće kontraindikacije kod najčešćih cijepljenja (1)

Table 2
True and non-existent contraindications of common vaccinations (1)

Cjepivo Vaccine	Kontraindikacija Contraindication	Nije prava kontraindikacija (cjepivo se može dati) Not true contraindication (vaccine can be given)
Opće kontraindikacije General contraindications	anafilaksija na sastojke cjepiva; srednje ili teže oboljenje sa ili bez temperature; imunodeficijencija (živa cjepiva) anaphylaxis to vaccine components; medium or severe disease with or without fever; immunodeficiency (live vaccines)	blage do umjerene lokalne reakcije; blaga bolest sa subfebrilitetom; primanje antibiotika; konvalescencija; nedonošenost (doze, indikacije iste); nedavna izloženost zarazi; alergija na penicilin (i u obitelji). mild to medium local reactions; mild disease with low grade fever; current antibiotic therapy; convalescence; prematurity (doses and indications the same); recent exposure to infection; allergy to penicillin in family
DTwP/DTaP	unutar 48 h: $t > 40,5^{\circ}\text{C}$, hipotonično-hiporesponsivni napad, perzistentno plakanje > 3 h; unutar 3 dana: konvulzije; unutar 7 dana: encefalopatija within 48 h: $T > 40.5^{\circ}\text{C}$, hypotonic-hyporesponsive attack, persistent inconsolable crying > 3 h; within 72 h: convulsions; within 7 days: encephalopathy	$T < 40,5^{\circ}\text{C}$; obiteljska anamneza konvulzija ili sindroma iznenadne smrti dojenčeta. $T < 40.5^{\circ}\text{C}$; family history of convulsions or sudden infant death syndrome
OPV	infekcija ili kućni kontakt s HIV-om; imunodeficijencija ili imunodeficientni kućni kontakt; trudnoća infection or home contact to HIV positive person; immunodeficiency or contact to immunodeficient person; pregnancy	dojenje; proljev breast feeding, diarrhea
IPV	anafilaksija na neomicin ili streptomycin; trudnoća anaphylaxis to neomycin or streptomycin; pregnancy	
MMR	anafilaksija na jaje ili neomicin; trudnoća; imunodeficijencija; imunoglobulin primljen unutar zadnja 3 mj. anaphylaxis to egg or neomycin; pregnancy; immunodeficiency; immunoglobulin received within past 3 months	neanafilaktičke reakcije na jaje ili neomicin; tuberkuloza ili pozitivni Mantoux, Mantoux istog dana; trudnoća majke ili kućnog kontakta; imunodeficientni član obitelji ili kućni kontakt; infekcija HIV-om. non-anaphylactic reactions to egg or neomycin; tuberculosis or positive tuberculin skin test; tuberculin skin test on day of vaccination; pregnancy of the mother or other house contact; immunodeficiency in family member or house contact; HIV infection
Hib	nepoznate unknown	
HBV	teška reakcija na timerosal (Hg-antiseptik u sastavu cjepiva); alergijska reakcija na pekarski kvasac severe reaction to thiomersal (mercury antiseptic contained in vaccine); allergic reaction to baker's yeast	trudnoća pregnancy

virusni protein (HBsAg). Pokazalo se izuzetno imunogenim već u novorođenčadi i nedonoščadi. Reaktogenost je cjepiva minimalna. Postoji mnoštvo pojedinačnih prikaza *hipotetskih* postvakcinalnih nuspojava ovog cjepiva od kojih su značajniju pozornost privukle teze o nastanku kroničnih neuroloških bolesti. Znanstveno-kritički radovi otklanjaju bilo kakav povećani rizik epilepsije i demijelinizacijskih bolesti nakon cijepljenja *HBV-om* (8).

Zbog visoke imunogenosti od najranije novorođenačke dobi Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje univerzalno cijepljenje u prvim danima po rođenju do najkasnije u roku od 2 mjeseca. Hrvatska je zemlja niske prevalencije HbsAg-emije, što znači da vertikalni peripartalni i postnatalni unutarobiteljski prijenos zaraze ne zauzimaju značajno mjesto, pa Pravilnik o imunizaciji određuje univerzalno cijepljenje djece tek u 6. razredu osnovne škole kada se bilježi znatniji porast broja inficiranih u svezi s

pojavom ponašanja rizičnih za prijenos virusa (spolni odnosi, droga). No, zbog preskakanja cijepljenja novorođenčadi ima pojedinačnih slučajeva preadolescentne infekcije hepatitisom B koji su, bez obzira na nisku incidenciju, nepotrebnji.

Cijepi se trima dozama po okvirnoj shemi 0-1-6 mj., s time da je dopustivo drugu i treću dozu dati bilo kada nakon prve, uz uvjet da je od prve do druge proteklo najmanje 1 mj., a od druge do treće najmanje 4 mj. Primjenjuje se in-

tramuskularno, u *m. deltoideus* (djeca >2 g. i odrasli) ili u anterolateralni dio *m. quadriceps femoris* (*m. vastus lateralis*, novorođenčad, dojenčad i djeca <3 g.). Injekcija u područje *m. gluteus-a*, gdje ima nešto više masnog tkiva, ne preporučuje se jer inokulacija u masno tkivo može rezultirati suboptimalnim imunogenim odgovorom. Doza od novorođenčke dobi do 15 godina jest 10 µg, a od 16 godina do kraja života doza je 20 µg. Time se, mjesec dana po trećoj dozi postižu prosječne razine specifičnog anti-HBs protutijela od oko 6000 mIU/mL. Prag zaštitnost jest 10 mIU/mL. Ta razina, izmjerena bilo kada u životu, smatra se jamstvom trajne imunosti. Ima pojedina koji nisu sposobni stvoriti dostatan imuni odgovor na cjepivo i oni, unatoč cijepljenju, ostaju nezaštićeni od infekcije. Praktički nije provedivo, iako je preporučljivo, kontrolirati razinu specifičnih anti-HBs protutijela nakon provedenog cijepljenja. Provjeravanje HbsAg i anti-HBs titra prije cijepljenja ne prakticira se, osim u rizičnim slučajevima s očitom indikacijom. Samo cijepljenje eventualno zaražene osobe ne pogoršava bolest, a povisuje titar zaštitnih protutijela ako su prisutna nakon prirodne infekcije.

Novorođenčad HbsAg-pozitivnih majki primaju, unutar prvih 12 h od poroda, hepatitis B imuni globulin (HBIG) u dozi od 0,6 ml/kg i. m. +1. dozu HBV cjepiva. Drugu dozu primaju u dobi od 1-2 mj., a treću sa 6 mj. Ako je HbsAg-eni status majke na porodu nepoznat, Postupa se jednako, osim što se inicijalno ne primjenjuje HBIG. Naravno da istodobno treba provjeriti HbsAg u majke, i, ukoliko ispadne pozitivnim, dijete unutar prvih 7 dana po porodu treba primiti HBIG.

Nedonoščad porođajne težine manje od 2000 g može imati slabiji imunogeni odgovor i nižu stopu serokonverzije. Stoga se u nedonoščadi HbsAg-negativnih majki preporučuje čekati da dosegnu postnatalnu težinu od 2000 g, ili dob od 1 mj. uz uvjet da dobro napreduju. Ukoliko je majka HbsAg-pozitivna ili je nepoznatog HbsAg statusa, postupa se kao u donošene djece, s time da se prva doza cjepiva (ona data unutar 12 h od poroda) ne broji dok je nedonošče lakše od 2000 g. To znači da se nakon dosizanja težine

od 2000 g, ili dobi od 1 mj. s dobrim napredovanjem na težini, provodi redovito cijepljenje s tri pune doze, bez obzira na dozu primljenu u fazi dok je nedonošče imalo manje od 2000 g (9).

Difterija, tetanus, pertusis

Najveći broj nuspojava cijepljenja *DTP-om* vezan je uz komponentu pertusisa. Lokalna reakcija i vrućica javljaju se u 30-70% cijepljenika. Od svih cjepiva, klasično cjelostanično cjepivo protiv hripavca opterećeno je najvećim rizikom ozbiljnih nuspojava (3,2:1000000 podijeljenih doza), makar to bilo razmjerno malo u odnosu na pobol i komplikacije u necijepljenoj populaciji. *Opsežna lokalna reakcija* jest ona koja obuhvaća više od pola ekstremiteta, ili, u slučaju cijepljenja u *m. deltoideus* ili *m. vastus lat.* cirkumferencijalno zahvaća nadlakticu, odnosno natkoljenicu. Može se javiti značajno *povišenje temperature* $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$. *Sindrom perzistentnog plača* dužeg od 3 h može se javiti unutar 48 h od cijepljenja. *Hipotonično-hiporesponsivni napad* javlja se, i bez povišene temperature, u vidu bljedita, apatije, nepokretnosti ili šoku sličnog stanja u trajanju od 5-30 min. unutar 48 h od cijepljenja, najčešće u prvih 30 min. do 4 h, i spontano prolazi. *Konvulzije* se mogu javiti unutar 72 h od cijepljenja sa ili bez povišene temperature. Konačno, *encefalopatija*, koja se javlja u prvih 7 dana od cijepljenja, uključuje poremećaj svijesti, konvulzije, fokalne neurološke znakove i promijenjeni EEG, ali u načelu ne ostavlja trajnih posljedica. Svaka od ovih nuspojava pogađa manje od 1% cijepljenika (16).

Apsolutne kontraindikacije za primjenu cjepiva protiv hripavca su bilo kakva *progresivna encefalopatija* (metabolička, infektivna, itd.), *encefalopatija u vremenskoj vezi s cijepljenjem* i *anafilaksija* na cjepivo. Ostale nuspojave valja smatrati *kontraindikacijama* koje u nekim okolnostima mogu biti relativne i cijepljenje djeteta treba prosuditi na individualnoj osnovi (11). Na temelju mnogih istraživanja danas se smatra da još nikada nije sa sigurnošću dokazana uzročno-specifična veza cijepljenja protiv hripavca i trajnih neuroloških posljedica, uključujući i epilepsiju, i da, zbog

zaštite od bolesti i njezinih komplikacija, valja nastaviti s univerzalnim cijepljenjem (12). Ne smatraju se kontraindikacijama obiteljska anamneza konvulzija ili sindroma iznenadne smrti dojenčeta, niti osobna anamneza febrilnih konvulzija izvan okolnosti cijepljenja, odnosno drugih konvulzija izvan okvira progresivne encefalopatije ukoliko su spontano ili medikamentno potpuno klinički i elektroencefalografski normalizirani (13).

Međutim, danas raspolažemo tzv. nestaničnim ili acelularnim cjepivom protiv hripavca koje sadrži samo probrane i inaktivirane antigene *B. pertussis*. To su: toksin pertusisa (PT) odgovoran za limfocitozu i vjerojatno značajan u encefalopatskoj slici te pertaktin i filamentozni hemaglutinin (FHA) koji su važni za prijanjanje klice za respiracijski epitel. Uz ove antigene imunogenima i su se pokazali i fimbrijski antigeni (fimbrije I i II). Kombinacijom 3-5 pročišćenih i inaktiviranih antigena postiže se značajan imunogeni odgovor i zaštitnost, dok se istovremeno izbjegavaju nuspojave vezane uz cjelostanično cjepivo. U nas je registriran *INFANRIX* (Glaxo-Smith-Kline) koji se sastoji od trokomponentnog, acelularnog cjepiva za pertusis te toksoida difterije i tetanusa (*DTaP*). U studijama se pokazao imunogenijim od *DTwP* i k tome efikasnijim (zaštitnost preko 80%) (14, 15). Lokalna reaktogenost *DTaP* u tim studijama iznosila je 1-3,5% u usporedbi s 8-13% uz *DTwP*. Vrućica od 38-40°C uz *DTaP* javila se u 7-9% cijepljenika, u usporedbi s 40-47% uz *DTwP*. Znatno rjeđa je hiperpireksija: temperatura $>40^{\circ}\text{C}$ pojavila se u 0-0,09% slučajeva primjene *DTaP*, prema 0,13-0,27% uz *DTwP*. Od težih nuspojava *DTaP* zabilježen je 1 konvulzivni napad na 16000 podijeljenih doza i 1 hipotonično-hiporesponsivna epizoda u studiji podnošljivosti u kojoj je podijeljeno 67000 doza *DTaP* (16, 17).

Potrebno je istaknuti da su prednosti acelularnog cjepiva protiv hripavca njegova niska lokalna i opća reaktogenost (ne prelazi 10%), uz istodobnu odličnu imunogenost i protektivnost. Međutim, prave kontraindikacije za *DTwP* također se smatraju kontraindikacijama za *DTaP*. Zbog prednosti *DTaP* valja, i unatoč zna-

tno višoj cijeni, težiti općoj primjeni tog cjepiva, iako to ne otklanja potrebu budnosti nad pravim kontraindikacijama.

Poliomijelitis

OPV je imunogena već na porodu. Djeluje potičući aktivni imuni odgovor te interferencijom s divljim sojem u sluznici crijeva pa tako otvara mogućnost potpunog istiskivanja divljeg soja iz sustavno procjepljivane populacije. U otprilike 1:2,5000000 podijeljenih doza dolazi do spontanog postvakcinalnog paralitičkog poliomijelitisa. Najčešće (42%) pogađa kontakte cjepljenika, tj. odrasle ukućane koji su davno cijepljeni i izgubili su aktivnu imunost. U oko 35% slučajeva pogađa same cjepljenika, a u 23% slučajeva osobe s imunodeficijencijom (kontakte i cjepljenika). Virus se u stolici cjepljenika može naći do 4-6 tjedana iza cijepljenja i lako se širi na okolinu. Zbog toga se cjepivo ne primjenjuje u rodilištu.

Uz primjenu *OPV* može se javiti još jedan oblik postvakcinalne infekcije, tzv. *provokacijski postvakcinalni poliomijelitis*. U određenom postotku atenuirani soj u sluznici crijeva može prodrijeti u krvotok. Do neurona prednjih rogova najlakše dolazi putem lediranih završetaka prednjeg motoneurona, a epidemiološki je pokazano da je najveći činitelj rizika intramuskularna injekcija u vremenu od 30 dana nakon cijepljenja *OPV* (18, 19). Sukladno toj tezi, provokacijski postvakcinalni paralitički polio pogađa mišićne skupine u koje je data injekcija. U nas su od 1992.-1995. prijavljena 4 slučaja postvakcinalnog paralitičkog poliomijelitisa što je incidencija od oko 1:300000 podijeljenih doza u tim godinama (20). Ostalo je neraščišćeno da li se radilo o spontanom ili provokacijskom postvakcinalnom poliomijelitisu, iako incidencija, koja je znatno viša od uobičajene za spontani postvakcinalni polio, te činjenica da su svi slučajevi bili u cjepljenika (niti jedan u kontakta), ukazuju da se najvjerojatnije radi o provokacijskom obliku. U nas je obvezatno cijepljenje protiv polia (3 doze) i to tako da prva doza primarnog niza bude *IPV*, a sve ostale iza toga su *OPV*. O istom posjetu, kada prima *OPV*, cjepljenik smije, bez povećanog rizika, primiti neko dru-

go injekcijsko cjepivo ali u *nastavnih 30 dana ne smije primati intramuskularne injekcije i treba izbjegavati bilo kakvu traumu mišića* koja bi neposredno ili posredno mogla oštetiti završetke prednjeg motoneurona.

Ospice, zaušnjaci i crljenka

Zaštita se provodi trovalentnim atenuiranim cjepivom *MMR*. Prva doza daje se u dobi od 12-15 mj., dok druga treba uslijediti u dobi od 4-6 g. Može se primijeniti istodobno sa svim drugim živim i mrtvim cjepivima. Međutim, ukoliko se drugo živo cjepivo ne daje istog dana, valja ga odgoditi za najmanje 4 tjedna. Potpuno je isti postupak za *PPD* testiranje (ili istog dana, ili barem 4 tjedna kasnije). Ukoliko je, unazad godinu dana od planiranog dana cijepljenja djeteta došlo krv ili krvni derivat koji sadržava imunoglobuline, cijepljenje, zbog interferencija s pasivnim protutijelima, valja odgoditi. U slučaju bilo kojeg specifičnog hiperimunog imunoglobulina, koji, unatoč visokoj koncentraciji protutijela prema agensu svoje specifičnosti, uvijek sadrži i ostatke polivalentnog imunoglobulina, valja pričekati 3-6 mjeseci; u slučaju transfuzije koncentrata eritrocita i plazme valja pričekati 6-7 mj.; u slučaju infuzije polivalentnog imunoglobulina vrijeme dogode ovisi o dozi: za supstitucijske doze do 400 mg/kg čeka se 8 mj., a kod imunosupresijskih doza od 2 g/kg čeka se 11 mj. (21).

Katkada, u epidemijama ospica, cjepivo *MMR* primjenjuje se već od dobi 9 mj. Ta se doza, međutim ne smatra u potpunosti valjanom te takvo djeteta treba uredno cijepiti u dobi 12-15 mj. i 4-6 g, kao da prvu dozu nije niti primilo. *American committee on Immunization Practices* (ACIP) preporučuje da se u svakom slučaju indikacije za zaštitu od bilo koje od ovih bolesti, primijeni trovalentno cjepivo za sve tri (22). Drugim riječima, razdvajanje ovih sojeva u frakcionirano cijepljenje treba izbjegavati zbog nepoznate imunogenosti i zaštitnosti svake pojedine komponente primijenjene izolirano. Kao i u slučaju svih drugih živih cjepiva, ne smije se dati trudnoj ženi i imunokompromitiranoj osobi, iako se smije i treba dati HIV-pozitivnoj oso-

bi koja nije teže imunokompromitirana (udio CD4 limfocita <15%, obavezno konzultirati specijaliste kliničke imunologije ili infektologije).

Dok je u svim cjepivima zajednički atenuirani soj rubelle pod imenom Wistar, koji se uzgaja na kulturi humanih fibroblasta, ostali se sojevi mogu razlikovati. Atenuirani soj morbila u većini cjepiva koja se koriste u svijetu jest najčešće ili Enders-Edmonston ili Schwarz, oboje uzgojenih na embrioniranim pilećim jajima, dok je atenuirani soj protiv zaušnjaka najčešće Jeryl Lynn. U nas je u obvezatnom cjepivu koje se propisuje u zaštiti od ospica, zaušnjaka i crljenke sadržan soj Edmonston-Zagreb (ospice), uzgojen na humanim fibroblastima i L-Zagreb (zaušnjaci), uzgojen na pilećem embriju, uz standardni Wistar (crljenka). U Hrvatskoj je još registrirano cjepivo *Priorix™* (Glaxo-Smith-Kline; sadrži sojeve: Schwarz, RIT 4385, koji je izveden iz soja Jeryl-Lynn, i Wistar). Sojevi uzgojeni na pilećim embrijima imaju teorijski potencijal da izazovu alergijske reakcije u djece preosjetljive na proteine kokošjeg jajeta.

Međutim, pozitivni kožni test na proteine kokošjeg jaja, atopijski dermatitis i astma nisu kontraindikacije za cijepljenje, uz uvjet da djeteta nije pokazivalo kliničke znakove neposredne preosjetljivosti nakon ingestije jaja (urtikarija, Quinckeov edem, bronhospazam, anafilaksija) (23). *MMR* se ne smije dati trudnoj ženi i imunodeficientnoj osobi. Imunoglobulin dat unazad 3 mjeseca može kompromitirati aktivni imuni odgovor, jednako kao i transplacentna majčina protutijela u prvih 6-9 mj. života. Moguće su uobičajene lokalne reakcije, ali i atenuirane ili abortivne slike febrilne bolesti s osipom 7-12 dana po cijepljenju (ospice), prolazna trombocitopenija (ospice, crljenka), ili prolazni artritis u odraslih žena (crljenka) unutar 30 dana od cijepljenja.

Soj Edmonston-Zagreb (ospice) postiže dobru stopu serokonverzije, ali je, u usporedbi sa sojem Schwarz manje imunogen mjereno geometrijskim srednjim vrijednostima titra neutralizirajućih protutijela (24). Ipak, čini se da je zaštitnost dobra i da se postiže već s prvom dozom, ukoliko je primijenjena nakon navršenih

12 mj. života. Druga se doza prvenstveno daje radi proširenja obuhvata na onu djecu koja su izbjegla prvo cijepljenje. Soj L-Zagreb (parotitis) pokazuje bolju zaštitnost u odnosu na soj Jeryl Lynn (99% prema 91%), ali je stopa nuspojava, osobito aseptičkog meningitisa značajno viša (do 90 slučajeva na 100000 doza, u usporedbi s 0,1 slučajem na 100000) (25, 26).

U razdoblju od 1993.-1998. u nas je obrađeno 95-ero djece sumnjivo na postvakcinalni aseptički meningitis koji se javio unutar 30 dana od revakcinacije MMR-om. U 45-ero je iz likvora izoliran virus mumpsa. Dodatno je 23 uzorka testirano RT-PCR metodom (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) i u 15 je dokazana RNA vakcinalnog soja mumpsa L-Zagreb, u jednom likvoru nađen je divlji soj, a u 7 nije nađena virusna RNA usprkos prethodno pozitivnoj kulturi (27). Iako u zdravstveno statističkim godišnjacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo od 1993.-1997. ne nalazimo posebno zabilježenu tu komplikaciju, čini se izvjesnim da je ova komplikacija prisutna u naše djece koja se cijepi sojem L-Zagreb (28). Procjene su da soj L-Zagreb na svakih 1000-3000 podijeljenih doza uzrokuje postvakcinalni meningoencefalitis (G. Tešović, usmeno priopćenje).

Uz cijepljenje MMR svojedobno je (1980.-1994.) u Velikoj Britaniji i Kaliforniji povezan porast incidencije autizma i karakterističnog limfonodularnog ileokolitisa, osobito u muške djece (29). U tim je godinama cijepljenje MMR tamo uvedeno kao obvezatno u ranoj dobi, tj. između 1-2 godine života. Međutim, u mnogim i ponavljanim studijama nakon ove uzbune, nikada nije potvrđena sumnja u uzročnu povezanost temeljem epidemioloških podataka, jer, jednostavnim riječima, porast autizma, koji je bio nesporan, nikako se nije uklapao u jednakomjerni i konstantni obuhvat djece novouvedenim MMR cijepljenjem (30-34). Fiksni podatak iz Kalifornije govori da je u razdoblju od 1980. do 1994. g. incidencija autizma porasla za 373% (s 44 na 208 slučajeva/100000 živorođenih), dok je obuhvat cijepljenjem protiv MMR porastao samo 14% (sa 72% na 82%) (35).

Haemophilus influenzae tip B

Haemophilus influenzae tipa b jest značajan bakterijski patogen u djece <5 godina. Podaci razvijenih zemalja otkrivaju da 1 od 200 djece mlađe od 5 godina obolijeva od invazivne Hi infekcije: meningitisa, epiglotitisa i celulitisa, artritisa i pneumonije (36). Glavni faktor rizika jest dob od 6-24 mj. Novorođenče je zaštićeno majčinim protutijelima. Kao i kod pneumokoka i meningokoka patogenost je posljedica polisaharidne stanične kapsule. Antigenski dio polisaharida, poliribitol-ribozil-fosfat (PRP), jest tzv. T-neovisni antigen. Imuni sustav na njega reagira izravno specifičnim B-stanicama koje proizvode IgM, ali zbog izostanka aktivacije pomagačkih T-stanica ne prekapčaju IgM u IgG izotip. Stoga je imuni odgovor kraći, slabijeg afiniteta i slabije anamnestičke reakcije. Tek dozrijevanjem imunog sustava, nakon 2-3 godine života, T-stanice se značajnije uključuju u imuni odgovor na polisaharidne antigene.

Kako bi se zaobišla izravna isključivo T-neovisna reakcija na polisaharid u prvim godinama života, stvoreno je konjugirano cjepivo koje se sastoji od kovalentno vezanog proteinskog nosača i PRP-a. B-stanica, sa specifičnim IgM i IgD receptorima za PRP, hvata cijeli konjugat, predočava T-stanici protein iz kompleksa i prima povratne kontaktne i citokinske signale u smislu izotipskog prekapčanja u IgG klasu. Na taj način, B-stanica specifična za PRP, dobiva diferencijacijske signale koji joj omogućuju IgG odgovor, povišenje afiniteta somatskom mutacijom i dugotrajno imunološko pamćenje.

Postoji više proteinskih nosača, od kojih su najznačajniji toksoid tetanusa (oznaka: T), mutantni netoksični difterijski toksin (oznaka: CRM ili OC) i protein vanjske membrane *Neisseria meningitidis* (oznaka: OMP, *outer membrane protein*). Hib se preporučuje istovremeno s primarnom serijom DTP+OPV/IPV te uz prvu revakcinaciju s 15-18 mj. Najbolja svojstva pokazuje PRP-T cjepivo koje je najjače imunogeno, zaštitni titar javlja se nakon 2. injekcije, a nakon 3. i nakon revakcinacije postiže se vrlo visok anamnestički odgovor. PRP-OMP posti-

že zaštitni titar već nakon prve injekcije (u dobi od 2 ili 3 mj.) pa se preporučuje još samo 1 doza istovremeno s 2. dozom primarne serije DTP+OPV/IPV te revakcinacija početkom 2. godine života. Međutim, konačni titrovi protutijela nakon PRP-OMP cjepiva su znatno niži u usporedbi s PRP-T i anamnestički je odgovor manje predvidiv (37).

U nas su registrirana dva cjepiva, oba sadrže i PRP-T konjugat. U SAD je preporučeno cijepiti djecu u prvoj i drugoj godini života slijedeći primovakcinaciju i prvu revakcinaciju s DTP. Cjepivo je skupo i problem uvođenja u redoviti kalendar cijepljenja sastoji se u neadekvatnoj dokumentaciji kojom bi se zdravstvenim i financijskim vlastima dokazao cost/benefit ovog cijepljenja u nas. U zemljama koje počnu provoditi ovo cijepljenje u roku od 2 godine očito je 85-95% smanjenje invazivnih bolesti proizročenih od *H. influenzae* tipa b (38). Cjepivo ne zaštićuje od infekcije drugim sojevima *H. influenzae*. Konjugirana Hib cjepiva nisu do sada povezana sa ozbiljnim nuspojavama, osim uobičajenih lokalnih reakcija i rijetkog porasta temperature unutar 24 h.

KOMBINIRANA CJEPIVA, VREMENSKI RAZMAK MEĐU CIEPLJENJIMA

Cjepiva se odavno kombiniraju, radi smanjene traume djeteta, ali i radi pojačanja imunogenosti. Primjeri su DTP i MMR Svjetska zdravstvena organizacija i nadležne zdravstvene vlasti u SAD općenito preporučuju i potiču korištenje registriranih kombinacijskih cjepiva (39, 40). S nadolaskom sve većeg broja cjepiva i indikacija za zaštitu od što ranije dojenačke dobi, broj injekcija za dijete u prve dvije godine penje se na 15-20, zavisno o programu cijepljenja u pojedinoj državi.

Razumljiva je tendencija kombiniranja više cjepiva u istoj brizgalici. Međutim, osim očitog smanjenja broja uboda, ovaj trend treba strogo nadzirati i provjeravati jer se pokazalo da neka cjepiva, u istoj smjesi s drugima i aplicirana kroz istu iglu na isto mjesto, polučuju manju imunogenost. Razlozi nisu sasvim razjašnjeni, no navodi se slabija desorpcija antigena apsorbiranih na aluminijev

hidroksid, kompeticija istih nosača u različitim dijelovima vaccine, epitopska supresija, i drugi, zasad hipotetski razlozi (41).

Najviše se obrađivala smanjena imunogenost konjugiranog cjepiva protiv Hib-a u kombinaciji s *DTaP* cjepivom, za razliku od razdvojenog davanja u posebnim brizgalicama, makar su razine protutijela, i unatoč smanjenoj imunogenosti, bile nekoliko puta više od potrebne razine kliničke zaštitnosti (0,15 µg/ml) (42). Dok se u Njemačkoj striktnom evidencijom od uvođenja cijepljenja protiv *Hib-a* u kombiniranim pripravcima sveudilj prati pad invazivnih bolesti prouzročenih ovom klicom, u Engleskoj je jedna retrospektivna analiza dala izračun da je rizik dobivanja invazivne *Hib* bolesti 6-7 puta veći u djece cijepljene kombinacijskim pripravkom u kojem je *Hib* kombiniran s *DTaP-om*, u usporedbi s nekim drugim pripravkom cjepiva protiv Hib-a (43, 44). Glavni nedostatak ove studije jest njezin retrospektivni karakter i nesigurnost u slučajni izbor kontrolne skupine. Nažalost, još uvijek nema novih podataka koji bi većom znanstvenom čvrstinom potvrdili ili opovrgli ovu poruku. Utvrđeno je da nedonošćad, cijepljena prema kronološkoj dobi, razvija niže titrove i niže stope serokonverzije nakon cijepljenja konjugirano Hib vakcinom (45).

Međutim, postoje dobro dokumentirani slučajevi neuspjeha cijepljenja (*vaccine failure*, definiran kao pojava invazivne *Hib* bolesti u djeteta koje je do dobi <12 mj. primilo najmanje 3 doze, ili u dobi >12 mj. barem 1 dozu konjugiranog Hib cjepiva) za koje nisu utvrđeni nikakvi poznati rizični čimbenici (anemija srpastih stanica, asplenija, kromosomopatija, nedonošenost), već samo bitno slabiji kvantitativni (titar) i kvalitativni (avidnost) humoralni odgovor, unatoč provedenom kompletnom cijepljenju odvojivim *Hib* cjepivom konjugiranim na tetanusni toksoid (46). To znači da se moramo dodatno suočiti s činjenicom "*non-respondera*", bez obzira na složenost ili odvojiva cjepiva, slično kao i kod cijepljenja protiv hepatitisa B. Konjugirano *Hib* cjepivo pokazuje nešto smanjenu imunogenost kada je kombinirano s *DTaP-IPV* cjepivom, u usporedbi kada

se daje istovremeno ali na odvojeno mjesto. Razlika u postignutom titru nakon 3 dojenačke doze anti-Hib protutijela je 6,1 prema 10,4 µg/ml, a istodobno je razina protutijela prema difteriji također niža (5,9 prema 7,7 IU/ml), dok je protiv zlog grča (tetanusa) viša (3,9 prema 2,5 IU/ml) (47). Radi snalaženja potrebno je ove podatke usporediti s pragom kliničke protektivnosti koji iznose: za *Hib* najmanje 0,15 µg/ml (neki izvori: 1,0), za difteriju 0,1 IU/ml i za zli grč 0,01 (neki izvori: 0,1) IU/ml (48, 49). Kombinirano ili dovojito davanje ovih cjepiva nije statistički značajno utjecalo na titrove protiv antigena hripavca i sva tri tipa polia. Usporedba šesterovaljanog cjepiva *DTaP-IPV-HB-Hib* s odvojitom istodobnom primjenom jednovaljanog konjugiranog Hib cjepiva i peterovaljanog *DTaP-IPV-HB* u dojenčadi cijepljene s 3, 5, 11 mj. pokazao je sasvim usporediv stupanj imunogenosti za oba načina cijepljenja s trendom viših titrova sa šesterovaljanim cjepivom 49 te isto tako dobra imunogena i reaktogena svojstva u shemama cijepljenja s 2, 3, 4, ili 2, 4, 6 mj. ili s prvom revakcinacijom s 18 mj. (50). Ima radova koji nalaze smanjenu imunogenost PRP-T konjugata u kombinaciji s *DTaP-HB-Hib* (51).

Daljnji razvoj kombiniranih cjepiva slijedi ranije zasade, samo sa sveudilj novim sastavnicama. Načelo koje ostaje neupitnim jest da se mrtva cjepiva kombiniraju s mrtvima, a živa sa živima. Ispitano je četverovaljano cjepivo *MMR-Var* u usporediv s trovaljanim *MMR* i jednovaljanim *Var* datim istovremeno na odvojena mjesta. Nisu se razlikovali u reaktogenosti i stopi serokonverzije na bilo koju sastavnicu, a opažen je nešto manji titar protutijela na *Var* (slabija imunogenost) četverovaljanog cjepiva (52).

Osim *BCG-a*, koji se u pravilu ne primjenjuje istodobno s drugim živim cjepivima, sve vaccine, pojedinačne ili kombinirane, žive ili mrtve, mogu se dati istovremeno, o istom posjetu i u svakoj kombinaciji ako je potrebno. Broj kombinacija je vrlo širok, a širi se sa svakim novim cjepivom i novim kombiniranim cjepivima. Dobru imunogenost i reaktogenost pokazalo je istovremeno cijepljenje *MMR*, *Var* i kombinirano cjepivo *Hib+HB* (53). Treba paziti da broj injekcija ne bude prevelik zbog traume. Iznimno,

živa cjepiva indicirana djetetu s oslabljenom imunosti daju se vremenski odvojeno za barem 4 tjedna. Razmak između bilo kojeg cjepiva koje se ponavlja mora biti najmanje 4 tjedna, a za *OPV* poželjno je 6 tjedana. Injekcijsko cjepivo, npr. *DTP* ili *MMR*, smije se dati istodobno s *OPV*, o istom posjetu, ali ne u daljnjih 30 dana zbog rizika provokacijskog postvakcinalnog polia. Ukoliko se *MMR* i *Var* ne daju istodobno, potrebno je razmaknuti ih za barem 1 mjesec. U slučaju propuštanja pojedinog cijepljenja, u pravilu se, prvom idućom prigodom, nastavlja tamo gdje se stalo.

ŽIVČANI SUSTAV I CIJEPLJENJE (56)

Neurološke komplikacije cijepljenja pogađaju u prosjeku 1:300-400000 djece. One mogu biti infektivne, toksične ili imunološki posredovane, a može postojati samo više ili manje konzistentna vremenska povezanost s cijepljenjem, bez kauzalnog dokaza. Infektivne komplikacije su postvakcinalni spontani i provokacijski poliomijelitis uz *OPV* i aseptički meningitis uz *MMR*. Dok prvi često ostavlja parezu, aseptički meningitis prouzročen vakcinalnim sojem mumpsa prolazi bez posljedica, slično kao i onaj s divljim sojem. Uz cijepljenje protiv crljenca u odraslih može nastati pleksus-neuritis i Guillain-Barré-ov sindrom. Imunološki posredovane komplikacije odnose se na akutne neuropatije i poliradikuloneuropatije koje se vide uz cijepljenje toksoidima tetanusa ili difterije u već hiperimuniziranih osoba.

Uz cijepljenje *MMR*, *HBV*, *IPV*, *Hib* i *Var* nisu utvrđene niti specifično-uzročne, niti konzistentno vremenski vezane neurološke nuspojave. U djece su najčešće i najteže neurološke nuspojave vremenski vezane uz cijepljenje protiv hripavca (sindrom perzistentnog plača, hipotonično-hiporesponsivni napad, konvulzije, encefalopatija), ali je kauzalnost nerazjašnjena. S neurološkog aspekta dijete se može cijepliti ako ima *statičku encefalopatiju* (hipoksiju, ishemiju, preboljelu infekciju, epilepsiju pod kontrolom) i ako je prošlo najmanje 3 mjeseca od prestanka djelovanja uzročne nokse i nema novih aktivnih procesa. *Progressivne encefalopatije* su *kontraindikacija* za cijepljenje. U njih su uključene akutne

i subakutne infekcijske, metaboličke i imunološke encefalopatije ili encefalomijelopatije, koma, stanja poremećene svijesti s promjenama u likvoru i EEG-u, infantilni spazmi i Reyov sindrom. Praktični liječnik bi trebao uočiti neurološke upadljivosti u potencijalnog cijepljenika i zatražiti neuropedijatrijsku obradu prije cijepljenja. Klinički skrining počiva na 4 pitanja: *budnost* (upadljivo miran-upadljivo nemiran), *motorika* (hiper-hipo), *pogled* (zuri-ne fiksira) i *sluh* (hiperreakcija-hiporeakcija).

OPĆE MJERE SUZBIJANJA NEŽELJENIH POJAVA CIJEPLJENJA

Na kraju valja podsjetiti na neke jednostavne mjere koje mogu otkloniti ili ublažiti znatan broj nuspojava cijepljenja. Igle treba odabrati prema uputi uz cjevivo. U načelu ne treba uzimati igle deblje od 0,6 mm (21G) i duže od 25 mm. Cjevivo valja ranije uzeti iz hladnjaka i grijati ga u ruci kako bi bilo što bliže temperaturi tijela u času ubrizgavanja. Kožu treba brzo i energično probosti i dovesti vrh igle do željene dubine. Nakon kratke aspiracije cjevivo se ubrizgava jednokomjernim pritiskom koliko dopušta otpor tkiva i na kraju se igla brzo izvuče istim pravcem kojim je ubodena.

Prije cijepljenja uputno je djetetu dati gutljaj-dva voćnog soka ili 75% šećernog sirupa jer se pokazalo da se tim jednostavnim postupkom plakanje (stres) djeteta nakon injekcije bitno skraćuje (54). U SAD se još primjenjuju lokalne kreme s lidokainom, rashladni sprejevi i razne nefarmakološke metode za lakše podnošenje cijepljenja (39). Tijekom posjeta ili kod kuće preporučljivo je na preventivnoj osnovi dati 10 mg/kg paracetamola p.o. ili per rectum, ili 5-10 mg/kg ibuprofena p.o. Ako se očekuje znatnija lokalna ili febrilna reakcija, mogu se unaprijed ordinirati zajedno jedan i drugi analgo-antipiretik.

Paracetamol se ponavlja po potrebi svakih 4-6 h, a ibuprofen 6-8 h. Zbog teoretske mogućnosti nastanka Reyeovog sindroma (varicella-salicilati) analgoantipiretsku (pre) medikaciju uz cijepljenje *Var* treba ograničiti na paracetamol, a salicilate izbjegavati još 6 tjedana.

LITERATURA

- Koslap-Petraco M: Immunizations, u: Fox JA, ed.: Primary Health Care Of Children, St. Louis: 1997; 158-86.
- Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, Howard RS, Moulton LH, Rhoades ER, Harrison LH. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study. *JAMA*. 2004; 291 (17): 2086-91.
- al-Kassimi FA, al-Hajjaj MS, al-Orainey IO, Bamgboye EA. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152 (5): 1575-8.
- Barbosa T, Arruda S, Fernandes BD et al. BCG (Bacille of Calmette-Guérin) revaccination leads to improved in vitro IFN response to mycobacterial antigen independent of tuberculin sensitization in Brazilian school-age children. *Vaccine* 2003; 21: 2152-60.
- Ferreira AA, Ferreira M de Fátima C., Macedo EA et al. BCG revaccination in school children: evolution of the lesion at the vaccination site between 48 hours and 10 weeks. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78 (4): 289-94.
- Dick Menzies What Does Tuberculin Reactivity after Bacille Calmette-Guérin Vaccination Tell Us? *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31 (3): 71-4.
- Santiago EM, Lawson E, Gillenwater K et al. A Prospective Study of Bacillus Calmette-Guérin Scar Formation and Tuberculin Skin Test Reactivity in Infants in Lima, Peru. *Pediatrics* 2003; 112: 298-302.
- Zipp F, Weil JG, Einhüpl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med* 1999; 5: 964-5.
- Middleton DB, Zimmerman KM, Mitchell KB. Vaccine Schedules and Procedures, 2003. *J Fam Pract* 2003; 52: 36-46.
- McAuliffe JS, Wadland WC. Pertussis vaccination. *Am Fam Physician* 1988; 37: 231-5.
- The Australian College of Paediatrics Policy Statement. Contraindications to immunization against pertussis. *J Paediatr Child Health* 1994; 30: 310-1.
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. The relationship between pertussis vaccine and central nervous system sequelae: continuing assessment. *Pediatrics* 1996; 97: 279-81.
- Siegrist CA. Vaccination strategies for children with specific medical conditions: a paediatrician's viewpoint. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 899-904.
- Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *Pro-*
- getto Pertosse Working Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 341-8.
- Schmitt HJ, Wirsing von König CH, Neiss A et al. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA*. 1996; 275: 37-41.
- Überall MA, Stehr K, Cherry JD et al. Severe adverse events in a comparative efficacy trial in Germany in infants receiving either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP (DTP) or DT vaccine. The Pertussis Vaccine Study Group. *Dev Biol Stand* 1997; 89: 83-9.
- Schmitt HJ, Schuind A, Knuf M et al. Clinical experience of a tricomponent acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids for primary vaccination in 22505 infants. *J Pediatr* 1996; 129: 695-701.
- Strebel PM, Ion-Nedelcu NI, Baughman AI, Sutter RW, Cochi SL. Intramuscular injections within 30 days of immunization with oral poliovirus vaccine: a risk factor for vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 500-6.
- Strebel PM, Sutter RW, Pallansch MA, Cochi SL. Intramuscular injections and vaccine-associated poliomyelitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 334.
- Croatian National Institute of Public Health. Croatian Health Service Yearbook 1996, Zagreb, 1997; 211.
- Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Family Physicians. *MMWR* 2002; 51 (2): 1-35.
- Centers for Disease Control and Prevention. Measles, Mumps, and Rubella Vaccine Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1998; 47 (8): 15-21.
- James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995; 332: 1262-6.
- Bruno G, Grandolfo M, Lucenti P, Novello F, Ridolfi B, Businco L. Measles vaccine in egg allergic children: poor immunogenicity of the Edmonston-Zagreb strain. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997; 8: 17-20.
- Weekly Epidemiological Record 2001; 76: 346-55.
- da Cunha SS, Rodrigues LC, Barreto ML, Dourado I. Outbreak of aseptic meningitis and mumps after mass vaccination with MMR vaccine using the Leningrad-Zagreb mumps strain. *Vaccine* 2002; 20: 1106-12.

27. Šantak M, Košutić-Gulija T, Forčić D, Zgo-relec R, Mažuran R. Identification of mumps virus isolated from the cerebrospinal liquor of children with ostvaccinal aseptic meningitis. Foruth International Forum on Global Vaccinology. Dubrovnik, 30 Sep-3 Oct 1999; 33.
28. Tešović G, Begovac J, Baće A. Aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine. *Lancet*. 1993; 341 (8859): 1541.
29. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileallymphoid-nodular hyperplasia, nonspecific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351: 63741.
30. Kaye JA, del Mar MeleroMontes M, Jick H. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ* 2001; 322: 460-3.
31. Lingam R, Simmons A, Andrews N, Miller E, Stowe J, Taylor B. Prevalence of autism and parentally reported triggers in a north east London population. *Arch Dis Child* 2003; 88: 666-70.
32. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M et al. A Population-Based Study Of Measles, Mumps, And Rubella Vaccination And Autism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1477-82.
33. 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.
34. Andrews N, Miller E, Taylor B, Lingam R, Simmons A, Stowe J, Waight P. Recall bias, MMR, and autism *Arch Dis Child* 2002; 87: 493-4.
35. Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time Trends in Autism and in MMR Immunization Coverage in California. *JAMA* 2001; 285: 1183-5.
36. Peltola H, Rod TO, Jonsdottir K et al. Life-threatening *Haemophilus influenzae* infections in Scandinavia: a five-country analysis of the incidence and the main clinical and bacteriologic characteristics. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 707-15.
37. Decker MD, Edwards KM, Bradley R et al. Comparative trial in infants of four conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *J Pediatr* 1992; 120: 184-9.
38. Madore DV. Impact of immunization on *Haemophilus influenzae* type b disease. *Infectious Agents and disease* 1996; 5: 8-20.
39. WHO Vaccines and Biologicals. Core information for the development of immunization policies. 2002 Update. WHO, Geneva, 2003.
40. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Family Physicians (Timing and spacing of immunobiologics). *MMWR* 2002; 51 (2): 2-8.
41. Eskola J, Ward J, Dagan R et al. Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet* 1999; 354: 2063-8.
42. Decker MD, Edwards KM, Bradley R, Palmer P. Comparative trial in infants of four conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *J Pediatr* 1992; 120 (2): 184-9.
43. Schmitt HJ, von Kries R, Hassenpflug B, Hermann M, Siedler A, Niessing W, Clemens R, Weil J. *Haemophilus influenzae* type b disease: impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis (inactivated poliovirus) / *H. influenzae* type b combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 767-74.
44. 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.
45. Heath PT, R Booy R, McVernon J, Bowen-Morris J, Griffiths H, Slack MPE, Moloney AC, Ramsay ME, Moxon ER. Hib vaccination in infants born prematurely. *Arch Dis Child* 2003; 88: 206-10.
46. Breukels MA, Jol-van der Zijde EM, van Tol JDM, Rijkers GT. Concentration and Avidity of Anti *Haemophilus influenzae* Type b (Hib) Antibodies in Serum Samples Obtained from Patients for Whom Hib Vaccination Failed. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 191-7.
47. Knutsson N, Trollfors B, Taranger J, Bergfors E, Sundh V, Lagergård T, Ostergaard E, Cicerello H, Käyhty H. Immunogenicity and reactogenicity of diphtheria, tetanus and pertussis toxoids combined with inactivated polio vaccine, when administered concomitantly with or as a diluent for a Hib conjugate vaccine. *Vaccine*. 2001; 19: 4396-403.
48. Khalak R, Pichichero ME, D'Angio CT. Three-year Follow-up of Vaccine Response in Extremely Preterm Infants. *Pediatrics* 1998; 101: 597-603.
49. Gabutti G, Zepp F, Schuerman L, Dentico P, Bamfi F, Soncini R, Habermehl P, Knuf M, Crovari P; Cooperative Italian Group for the Study of Combined Vaccines. Evaluation of the immunogenicity and reactogenicity of a DTPa-HBV-IPV Combination vaccine co-administered with a Hib conjugate vaccine either as a single injection of a hexavalent combination or as two separate injections at 3, 5 and 11 months of age. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 585-92.
50. Mallet E, Belohradsky BH, Lagos R, Gothefors L, Camier P, Carrière JP, Kanra G, Hoffenbach A, Langue J, Undreiner F, Roussel F, Reinert P, Flodmark CE, Stojanov S, Liese J, Levine MM, Muñoz A, Schödel F, Hessel L; Hexavalent Vaccine Trial Study Group. A liquid hexavalent combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* type B and hepatitis B: review of immunogenicity and safety. *Vaccine*. 2004; 22 (11-12): 1343-57.
51. Greenberg DP, Wong VK, Partridge S, Chang SJ, Jing J, Howe BJ, Ward JI. Immunogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine when mixed with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B combination vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1135-40.
52. Nolan T, McIntyre P, Robertson D, Descamps D. Reactogenicity and immunogenicity of a live attenuated tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine. *Vaccine* 2002; 21: 281-9.
53. Hesley TM, Reisinger KS, Sullivan BJ, Jensen EH, Stasiowski S, Meechan CD, Chan CY, West DJ. The Hib-Hb Vaccine Study Group. Concomitant administration of a bivalent *Haemophilus influenzae* type b-hepatitis B vaccine, measles-mumps-rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability and immunogenicity *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 240-5.
54. Lewindon PJ, Harkness L, Lewindon H. Randomised controlled trial of sucrose by mouth for the relief of infant crying after immunization. *Arch Dis Child* 1998; 78: 453-6.
55. Reis EC, Jacobson RM, Tarbell S, Weniger BG. Taking the sting out of shots: control of vaccination-associated pain and adverse reactions. *Pediatr Ann* 1998; 27: 375-86.
56. Kreth HW. Workshop-Impfungen und ZNS. 25. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie, Graz, 1999; 10: 14-5.

Summary

VACCINATION AND VACCINES

D. Richter

Novelties in vaccinology include new vaccines and simplification of vaccination practice. Recently introduced childhood vaccines include, haemophilus type b conjugate vaccine, acellular pertussis, hepatitis B and inactivated polio vaccine. Practical immunization is simplified by explicit stating of recognized as opposed to not true contraindications, simultaneous immunization with any number of individual vaccines, combined vaccines (including up to 6 vaccines in one vial) and the recommendation to go on with lapsed immunizations at the point when they were interrupted, without the need to repeat the vaccination cycle. Of time-honoured vaccines mention is made of BCG and the interpretation of tuberculin skin test. Finally, the topic of vaccination and the nervous system is briefly touched upon and some general suggestions how to go about vaccinations in children in order to reduce or avoid side-effects are given.

Descriptors: VACCINATION, VACCINES, SIDE-EFFECTS, CONTRAINDICATIONS, ENCEPHALOPATHY, ACELLULAR PERTUSSIS VACCINE, HEPATITIS B VACCINE, INACTIVATED POLIO VACCINE, COMBINED VACCINES