

KONTRAINDIKACIJE, NUSPOJAVE I MJERE OPREZA PRILIKOM CIJEPLJENJA DJECE

DARKO RICHTER*

Kontraindikacija jest jedna ili sklop klinički ili laboratorijski poznatih okolnosti zbog kojih su određeni terapijski ili dijagnostički postupci nepoželjni jer bi ugrozili ili pogoršali zdravstveno stanje. Kontraindikacije mogu biti apsolutne, relativne, trajne i privremene. U suvremenoj vakcinologiji postoje tri apsolutne i trajne kontraindikacije: anafilaksija na bilo koje cjepivo, encefalopatija unutar 7 dana od primjene cjepiva sa sadržajem pertusisa i teška kombinirana imunodeficijencija, preboljela intususcepcija ili nekorrigirana nakaznost probavne cijevi za rotavirusno cjepivo. Trudnoća je apsolutna kontraindikacija za bilo koje živo cjepivo. Sva se cjepiva, živa i mrtva, ili živo i mrtvo, mogu dati istodobno, a ako se to ne učini, pravilo jest da se razmaknu za najmanje 4 tjedna zbog imunosne interferencije koja se bilježi kod kraćih intervala. Ne postoji unaprijed testiranje na cjepiva.

Deskriptori: CIJEPLJENJE, KONTRAINDIKACIJE, UPOZORENJA I MJERE OPREZA, NUSPOJAVE, INTERFERENCIJE CJEPIVA

UVOD

Jedno je istraživanje pokazalo da primanje cjepiva ne povećava mortalitet cijepljenika u razdoblju od mjesec dana od cijepljenja. Štoviše, dobiveni rezultati govore da je relativni rizik smrti i do upola manji u promatranom vremenskom odmaku od cijepljenja, osobito u slučaju cijepljenja protiv influence (1). Budući da cjepivo ima status lijeka, dobro je proučiti ona njegova svojstva koja bi mogla omesti očekivane blagotvorne (preventivne) učinke i poremetiti navedenu statistiku.

Cjepivo je i zakonski, i kliničko-farmakološki, lijek, koji je povijesni rodonačelnik skupine bioloških lijekova ili biologika. Međutim, mi se nećemo sustavno pozabaviti svim svojstvima cjepiva kao lijekova, već ćemo se ograničiti na kontraindikacije, nuspojave i mjere opreza prigodom primjene cjepiva

u djece slijedeći terminologiju službenog dokumenta na temelju kojega se cjepivo registrira i licencira kao lijek: sažetka opisa svojstava lijeka (Summary of medicinal product characteristics, SmPC).

Taj dokument sadrži sljedeće točke od interesa za našu temu: 4.3 kontraindikacije (contraindications); 4.4 posebna upozorenja i mjere opreza (special warnings and precautions for use); 4.5 plodnost, trudnoća i dojenje (fertility, pregnancy, lactation); 4.8 nuspojave (undesirable effects). U hrvatskom se nazivlju sustavno rabi izraz "nuspojave" tamo gdje na engleskom stoji "undesirable effects". Valja spomenuti da Svjetska zdravstvena organizacija pojam nepoželjnih učinaka (undesirable effects) dijeli na sljedeći način (Tablica 1).

Pri tome je važno uočiti da se štetni događaj odjeljuje od svih ostalih kategorija po tome što uzročna povezanost s lijekom ne mora postojati da bi se on zabilježio. Sve ostale kategorije uključuju veći ili manji stupanj uzročne povezanosti nuspojave i lijeka - u našem slučaju cjepiva. U tom smislu ćemo razmatrati ovu temu - baviti se nuspojavama koje se mogu označiti kao reakcije, tj. uzročno ili konzistentno vremenski vezani doga-

đaji koji potječu od primjene cjepiva. U tekstu ćemo se za pojedina cjepiva služiti uobičajenim kraticama koje su navedene u Tablici 2. Obradit ćemo prvenstveno cjepiva iz obveznog kalendara cijepljenja u Hrvatskoj.

APSOLUTNE I TRAJNE KONTRAINDIKACIJE

Stanje koje povećava vjerojatnost ozbiljne neželjene reakcije jest kontraindikacija. Kontraindikacija jest jedna ili sklop klinički ili laboratorijski poznatih okolnosti zbog kojih su određeni terapijski ili dijagnostički postupci nepoželjni jer bi ugrozili ili pogoršali zdravstveno stanje. Kontraindikacije mogu biti apsolutne ili relativne, te trajne ili privremene. Npr. trudnoća je apsolutna, ali privremena kontraindikacija za cijepljenje svim živim cjepivima. Trajna kontraindikacija jest teška anafilaktička reakcija na prethodnu dozu istog cjepiva - ovako formulirana, ona je ujedno i apsolutna kontraindikacija. Relativna kontraindikacija jest, npr., jaka lokalna reakcija na prethodnu dozu istog cjepiva - ovdje će odluka o nastavku cijepljenja ovisiti o procjeni rizika obolijevanja u odnosu na moguću nuspojavu. Apsolutne i trajne kontraindikacije su:

*Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Prim. dr. sc. Darko Richter
Voditelj Polikliničkog odjela
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12
E-mail: darkorichter@gmail.com
darko.richter@kbc-zagreb.hr

Tablica 1.
Terminologija nuspojava (nepoželjnih učinaka) lijekova

Štetni događaj/Adverse event	medical occurrence temporally associated with the use of a medicinal product, but not necessarily causally related
Štetna reakcija/Adverse reaction	a response to a drug which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used
Neočekivana štetna reakcija/Unexpected adverse reaction	not consistent with drug information or characteristics of drug
Ozbiljna štetna reakcija/Serious adverse event/reaction	any untoward medical occurrence at any dose resulting in death, life threatening condition, inpatient hospitalization, significant disability or incapacity
Nuspojava/Side effect	unintended effect occurring at normal dose related to the pharmacological properties
Signal (upozorenje)/Signal	possible causal relationship + previously unknown or incompletely documented + more than one report is needed
Uzročnost/Causality	

- Za bilo koje cjepivo: teška alergijska reakcija na neki sastojak ili, općenito, prethodnu dozu cjepiva.
- Za pertusis, cjelostanični ili acelularni: encefalopatija bez drugog uzroka unutar 7 dana od cijepljenja bilo wP ili aP.
- Za rotavirusno cjepivo: teška kombinirana imunodeficijencija, preboljela

spontana intususcepcija, intususcepcija nastala nakon ranije doze unutar 1-21 dan; nekorrigirana nakaznost probavne cijevi (npr. gastroshiza, atrezija duplikatura, megakolon, itd.).

Anafilaksija na cjepivo izuzetno je rijetka: oko 1-1,5/1.000.000 doza cjepiva (2). Pri tome se 80% reakcija odvije unutar prva 4 sata od cijepljenja, ali, samo

25% njih unutar prvih 30 minuta. 55% slučajeva događa se u dobi od 0-17 godina. Atopija je prisutna u 85% slučajeva. Čak 52% anafilaktičkih reakcija vezano je uz TIV (trovalentno inaktivirano cjepivo protiv gripe), mada su reakcije opisane i za većinu ostalih cjepiva: DTaP, Tdap, PCV13, Var, HAV, MCV4, MPR, MPR-V, HPV4, MIV, PPSV23, rabies. Reakcije (još) nisu opisane za sljedeća cjepiva (to ne znači da ih nije bilo, ili da ne mogu nastati): HBV, Hib, PCV7, RV1, RV5, LAIV, Ty, YF. Anafilaktičke reakcije na cjepiva obično su upravljane na razne pomoćne sastojke: stabilizatore (želatina - DTaP, MPR, Var, TIV, LAIV, japanski encefalitis; albumin, dekstran - BCG, MPR), ostatke iz proizvodnog procesa (bjelanjak - cjepiva protiv influence, MPR, YF, rabies; kazein - DTaP; bjelančevine kvasnica - Saccharomyces cerevisiae - HBV), prezervative (tiomer-sal - ranije prisutan u mnogim inaktiviranim cjepivima, danas praktički izbačen) i antibiotike (neomicin, polimiksin, streptomycin) (3). Vrlo su rijetke alergijske reakcije na sami antigen infektivnog uzročnika. Opisane su anafilaktičke reakcije na toksoide tetanusa i difterije, te proteinski konjugat CRM197 u PCV13, koji je u stvari difterijski toksoid proizveden molekularno-genetičkim inženjeringom (4, 5).

Encefalopatija vremenski povezana s wP ili aP cjepiva ekstremno je rijetka. Priznaje se ukoliko konvulzije i/ili encefalopatske primjene nastupe unutar 7 dana od primanja cjepiva, uz isključenje drugih uzroka. Jedna američka studija obuhvatila je 165 prijave suspektne encefalopatije.

Tablica 2.
Popis kratica za cjepiva

Kratika	Značenje
BCG	Bacillus Calmette-Guérin (tuberkuloza)
D	difterijski toksoid
T	tetanusni toksoid
P, wP, aP	pertusis, cjelostanični, acelularni
DTP	difterija-tetanus-pertusis
Td	tetanus-difterija, sa smanjenom dozom difterijskog toksoida
Tdap	difterija-tetanus-acelularni pertusis, sa smanjenom dozom difterijskog i pertutisnih antigena
MPR	morbili-parotitis-rubela
Var	varicela
Inf	influenca
HPV	humani papilomavirus
HHE	hipotonično-hiporesponsivna epizdoa
4CMenB	4-komponentno cjepivo protiv meningokokga grupe B
Ty21a	atenuirano bakterijsko cjepivo protiv trbušnog tifusa
DTPa2-IPV-Hib-HBV	6-valentno cjepivo, s 2-komponentnim acelularnim cjepivom za pertusis
PCV	pneumokokno konjugirano cjepivo
Hib	Konjugirano cjepivo protiv Haemophilus influenzae tipa b

falopatije povezane s cjepivom za hripavac u razdoblju od 1995.-2005. g. kada je u SAD-u rođeno preko 45.000.000 djece. U svega 3 slučaja (2%) ostala je, metodom eliminacije, mogućnost da se radilo o encefalopatiji uslijed pertusisnog cjepiva (6). U svim ostalim slučajevima došlo se do drugih definiranih dijagnoza: West-ov sindrom, infantilni spazmi, Lennox- Gastaut, multifokalna epilepsija, fokalna epilepsija, primarna generalizirana epilepsija (39%); sindrom Dravet (SMEI - severe myoclonic epilepsy of infancy) (17%); tuberozna skleroza, mitohondriopatije, metaboličke bolesti, cerebralna disgezeza, TORCH, leukodistrofija, meningoencefalitis (17%); hipoksično-ishemijska encefalopatija (8%); febrilne konvulzije (8%), nespecificirane konvulzije (4%), i smrt bez povezanosti s cijepljenjem (4%).

Rotavirusna cjepiva ograničena su na postnatalnu dob od 6-24 tjedna, unutar kojeg okvira valja primijeniti obje (Rotarix™) ili sve tri (Rotateq™) doze predviđene potpunim cijepljenjem. Postoji minimalni dodani rizik intususcepcije nakon RV koji se kreće do 6 na 100.000 cijepljene dojenčadi, dok je uobičajena incidencija u općoj populaciji oko 50-100 na 100.000 (7). To je razlog da se kao apsolutna kontraindikacija navodi razmjerno veliki broj stanja koja bi mogla povećati taj rizik. Intususcepcija obično slijedi prvu dozu RV unutar 7 dana od cijepljenja.

Uz ovo valja dodati da, načelno, imunodeficijencije T ili B limfocita koje se ne mogu izliječiti presađivanjem, imaju apsolutnu i trajnu kontraindikaciju za sva živa cjepiva. Najbolje jest da konačnu odluku o tome, i eventualnim izuzecima, donese subspecijalista pedijatrijske alergologije i kliničke imunologije.

PRIVREMENE APSOLUTNE KONTRAIKACIJE, KONTRAIKACIJE I MJERE OPREZA

Za sva živa cjepiva apsolutna je kontraindikacija trudnoća. U trudnoći je apsolutno kontraindicirano davanje HPV cjepiva, no iz razloga koji je za sada formalne naravi: nema još dovoljno podataka o eventualnom utjecaju tog cjepiva na čedo i tijekom trudnoće, mada, za pretpo-

staviti tako nešto niti ima patofizioloških razloga, niti je na dosadašnjih nekoliko tisuća slučajnih cijepljenja trudnica, išta alarmantno uočeno. U trudnoći se, nasuprot tome, izrazito preporučuje cijepljenje protiv influence, jer morbiditet i mortalitet trudnica izuzetno težak, te je među hospitaliziranim ženama čak 30% trudnica, a od žena umrlih tijekom trudnoće, 12% prouzročeno je influencom (8). U zadnje se vrijeme preporučuje cijepljenje trudnica Tdap-om pri kraju trudnoće, točnije između 28-32 tjedana nošenja, kako bi se pasivnim prijenosom zaštitilo novorođenče - u prvom redu od pertusisa. Treba, međutim, voditi računa da takvo novorođenče ima ne samo odličnu pasivnu zaštitu, od ranog pertusisa, nego pasivna protutijela mogu interferirati s imunosnim odgovorom na ranu primjenu DTP cjepiva, tako da prvu dozu primarnog niza treba odgoditi najmanje do navršanih 3 mjeseca (9).

Imunodeficijencije T i B limfocita apsolutna su kontraindikacija za sva živa cjepiva, sve dok se stanje ne izliječi, ako je liječenju dostupno (presadba krvotvornih matičnih stanica). Uvjeti za cijepljenje bolesnika s presađenim matičnim hematopoetskim stanicama su: 1. najmanje 24 mj. od presadbe; 2. najmanje 3 mj. bez imunosupresije; 3. broj CD3 >1200/mcL; 4. broj CD4 >700/mcL; 5. spontana produkcija IgG <5,0 g/L; 6. pozitivan serološki odgovor na neko mrtvo cjepivo (npr. HBV, serokonverzija anti-HBs >10 IU/mL) (10). Imunodeficijencije T i/ili B limfocita koje se ne može liječiti presađivanjem, imaju trajnu kontraindikaciju za živa cjepiva. Živa cjepiva, npr. OPV, Var i RV kontraindicirana su inače zdravim osobama koja su kontakti imunodeficientnih, jer bi ovi mogli steći vakcinalnu bolest koja je za njih skoro jednako toliko opasna kao i ona prouzročena divljom klicom (11). Kontraindikacija je apsolutna za OPV, dok su za Var i RV indicirane mjere opreza.

Imunodeficijencije komplemента i slezene (prirođena, kirurška ili stečena asplenija/afunkcija slezene) su, međutim, upravo indikacije za sva standardna cjepiva, uključujući i živa, a dodatno osobito za ona koja takve pacijente štite od poznatih infektivnih rizika: pneumokoka, meningokoka i hemofilusa tipa b.

Imunodeficijencija s poremećajima fagocitne funkcije (kronična granulomatozna bolest, mendelska sklonost mikobakterijskim infekcijama), kontraindicirana su živa bakterijska cjepiva (BCG, Salmonele typhi).

Mjere opreza za cijepljenje kontakata imunodeficientnih osoba su:

- Var - zbog rijetke (1‰-1%) mogućnosti osipne vakcinalne bolesti unutar 2-6 tj. od cijepljenja i vrlo rijetke mogućnosti transmisije (0,1‰-1‰).
- MPR - zbog faringealnog izlučivanja vakcinalnih sojeva morbila i parotitisa, između 7 i 28 dana, za koje, ali, do sada nije opisana transmisija, osim u slučaju vakcinalnog soja parotitisa L-Zagreb, koji je u nas isključen iz programa cijepljenja (12). Atenuirani virus rubele može se izlučivati u majčinom mlijeku i transplacentno prelaziti u fetus, te je zbog toga cijepljenje trudnice MPR-om apsolutno kontraindicirano!
- RV - zbog fekalnog izlučivanja atenuiranog (RV1) ili reasortiranog (RV5) rotavirusa u razdoblju od 14 dana, s vrhom oko 7 dana po cijepljenju. Češće je uz prvu nego uz drugu dozu (50%, odnosno 4%), no viabilno je svega 17% tako izlučenih vakcinalnih virusa.

Prema tome, i uz suvremena živa cjepiva postoji vrlo mala mogućnost transmisije atenuiranog vakcinalnog soja sa zdravog cijepljenika na njegovog imunodeficientnog kontakta za kojega i atenuirana klica može pokazivati opasnu virulenciju, pa se ovih mjera opreza valja držati kao kontraindikacija, i konačnu odluku prepustiti pedijatrijskom alergologu i kliničkom imunologu (11).

Kao mjere opreza navode se atenuirane vakcinalne ospice u razdoblju od 7-12 dana od cijepljenja (≈ 5%), atenuirani vakcinalni parotitis 2-4 tjedna nakon cijepljenja (≈ 1%), artritis (vjerojatno od soja rubele) 1-6 tj. od cijepljenja (2-25%), trombocitopenija (vjerojatno od soja parotitisa i/ili rubele) 7-30 dana od cijepljenja (1:40.000) i encefalitis prouzročen vakcinalnim sojem morbila u razdoblju od 5-15 dana od cijepljenja (<1/10.000.000). Radi

Tablica 3.
Nuspojave vremenski vezane uz cjepiva koja sadrže DTP (15)

Nuspojava	opis	incidencija uz wP	incidencija uz aP
Febrilna reakcija	T >38°C	>10%-40%	
Neutješni plač	>3 h unutar 48 h	1%	0,2%
Hiperpireksija	T ≥40,5°C unutar 48 h	0,02%	0,006%
Hipotonično-hiporesponsivna epizoda	iznenadna hipotonija i nereaktivnost na podražaje (oči su obično otvorene) praćeni bljedilom ili cijenožom unutar 48 h od cijepljenja	0,007%	0,001%
Konvulzije	unutar 72 h	0,1‰	0,06‰
Encefalopatija		0,0004‰	?

se, zapravo, o nuspojavama (side-effect) koje odgovaraju definiciji iz Tablice 1. Vakcinalne ospice, vakcinalni parotitis i artritis obično se jave uz prvu dozu MPR i dalje ne recidiviraju uz podsjetno cijepljenje. Ako je po nesreći nastao inače krajnje rijetki encefalitis od atenuiranog soja ospica, to je jasna i apsolutna kontraindikacija za ponavljanje cijepljenja. U svezi s trombocitopenijom stvari nisu do kraja riješene. Dok traje tromboцитopenija bilo koje geneze, cjepivo se ne smije dati (apsolutna privremena kontraindikacija). Međutim, da li ikada preboljela trombocitopenija kontraindicira primanje cjepiva MPR, ili se može svesti na mjeru opreza, nije odlučeno, pa dilemu treba prepustiti pedijatrijskom alergologu i kliničkom imunologu.

MPR valja dati što prije u drugoj godini života, tj. između 12-15 mj., jer se time smanjuje vjerojatnost febrilnih konvulzija (13). Primovakcinacija u dobi od 15-18 mj. nosi povećani relativni rizik febrilnih konvulzija u periodu od 7-12 dana od cijepljenja, a ukoliko dijete u anamnezi već ima febrilne konvulzije, tada je rizik i 20 puta veći. Unatoč svemu tome, nije zabilježen porast epilepsija u svezi s sa MPR cijepljenjem (14).

Što se tiče inaktiviranih cjepiva, osobe koje su ikada imale Guillain-Barré-ov sindrom, a osobito unutar 6 tjedana od primanja tih cjepiva, ne bi smjele primiti nikakva cjepiva protiv influence, cjepiva koja sadrže tetanusni toksoid (Td, Tdap, DTP) i cjepivo protiv antraksa. To su, prema sažetku opisa svojstava lijeka "samo" mjere opreza, ali ih valja smatrati kontraindikacijama, i konačnu odluku prepustiti pedijatrijskom alergologu i

kliničkom imunologu koji će, po potrebi, konzultirati i neuropedijatra.

Prethodna *Arthusova reakcija* na cjepivo koje sadrži tetanusni toksoid (to je jaka lokalna reakcija koja se pojavi 24-72 h po cijepljenju; lokalne reakcije unutar 6-8 h od cijepljenja nisu Arthusove reakcije) predstavlja mjeru opreza za cijepljenje cjepivima koje sadržavaju tetanusni toksoid (Td, Tdap, DTP). Preporučuje se izbjeći ponavljanje tetanusnog toksoida do 10 godina od Arthusove reakcije. U svezi s DTP cijepljenjem pojavljuju se vremenski vezane nuspojave, koje za ponavljanje cijepljenja predstavljaju mjeru opreza. Prikazane su u Tablici 3.

Ustaljena vremenska povezanost ukazuje na uzročnu povezanost (reakciju na cjepivo) koja kod ovih nuspojava nije patofiziološki razjašnjena. Npr., nejasno je zašto se hiperpireksija javlja uz DTP cjepivo, a ne uz druga cjepiva koja sadrže T i D toksoide, jer, a nativni pertusis nije febrilna bolest. Hipotonično hiporesponsivna epizoda specifična je za cijepljenje DTP (93% HHE slučajeva vezano je za cjepiva sa sadržajem P), ali bilježi se i uz HBV, HAV, IPV, Hib, DT, Var, MPR (16). Javlja se u prosjeku oko 3-4 h od cijepljenja, s rasponom od 1 minute - 48 h. U djece ≥24 mj. HHE tendira nešto ranijem javljanju, u prosjeku nakon oko 5 minuta, pa se pretpostavlja da je veći dio tih reakcija zapravo vazovagalna sinkopa, i neki za priznanje dijagnoze HHE zahtijevaju dobnu granicu od 24 mj. Unatoč dramatičnosti, oporavak obično uslijedi spontano unutar nekoliko minuta do nekoliko desetaka minuta, a kadikad posve normalno ponašanje djeteta povraća se i nakon nekoliko dana.

Vremenski vezane nuspojave su mjera opreza ako su zabilježene prigodom prethodnih cijepljenja, ili, ako kod djeteta postoje podatci o mogućim konvulzijama nevezano uz cijepljenje. Također, poznata je skoro redovita pojava febrilnih reakcija (T >38°C u >80% slučajeva) kod istodobnog davanja 4CMenB (Bexsero™) sa DTPa2-IPV-HBV-Hib (Hexacima™), pa se u takvim slučajevima obavezno preporučuje profilaktički paracetamol (17). Kao što je ranije rečeno, encefalopatija, za koju nije sigurno da je ikada zabilježena uz aP, predstavlja, svejedno, trajnu i apsolutnu kontraindikaciju za sva cjepiva sa sadržajem pertusisa (wP, aP).

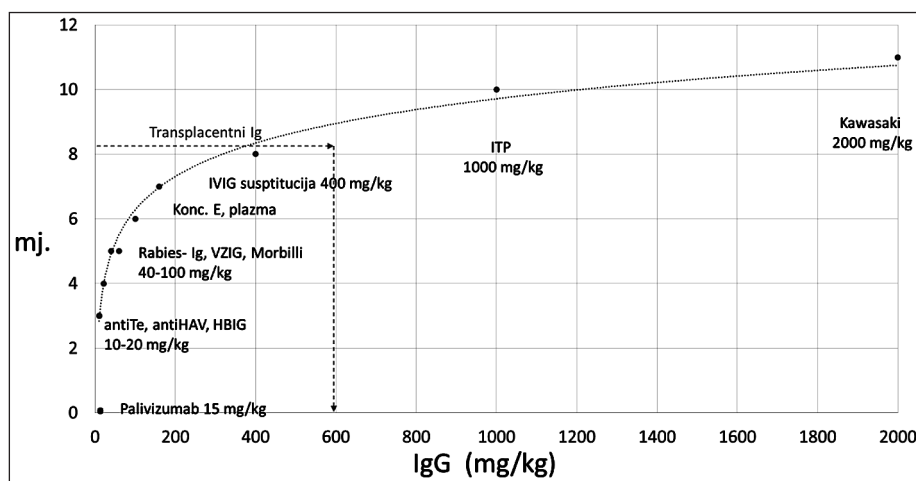
INTERFERENCIJE CJEPIVA S DRUGIM CJEPIVIMA I LIJEKOVIMA

Vrijedi općenito pravilo da se sva cjepiva: mrtva, živa, te mrtva i živa, mogu dati po 2 ili čak 3 zajedno, o istoj viziti (ovisi o toleranciji neugode, a ne o imunosnim zaprekama), ali na različita mjesta, razmaknuta najmanje 2,5 cm (ako se radi o i.m./s.c. cjepivima). Tu postoji samo 1 iznimka: Var se u dobi od 12-23 mj. ne smije dati zajedno s DT-Pa2-IPV-Hib-HBV jer je opažen znatno slabiji imunogeni odgovor na Var (titar >300 mIU/mL postignut samo u 75%, umjesto 95% cijepljenika) (18). Nadalje, za živa cjepiva vrijedi pravilo da se isto, ili drugo živo cjepivo, ukoliko nije dato istodobno, ne smije dati u razmaku kraćem od 4 tjedna od prvog cjepiva zbog imunosne interferencije i slabijeg imunogenog odgovora. Za mrtva cjepiva vrijedi samo to da se isto mrtvo cjepivo ne smije ponoviti u razmaku kraćem od 4 tjedna, zbog slabog ili nikakvog imunosnog od-

govora na prebrzo ponovljeno cjepivo. Prebrzo data doza je propala i ponavljanje te doze može uslijediti tek nakon 4 tjedna. Iznimka je inaktivirano cjepivo protiv bjesnoće koje se daje po shema 0-7-21 ili 0-3-7-14-28 dana. Različita mrtva cjepiva data u razmacima kraćim od 4 tjedna ne pokazuju interferenciju, osim ove iznimke: PCV13 (Prevenar™) i MCV4-D (Menactra™) dati u razmaku kraćem od 4 tjedna pokazuju interferenciju tako da je imunogenost PCV13 značajno slabija. Mada ostala mrtva cjepiva ne pokazuju imunostnu interferenciju, ipak vrijedi općenita preporuka da se mrtva cjepiva daju ili o istoj viziti, ili najmanje tako razmaknuta dok nisu prošli intervali raznih vremenski vezanih nuspojava mrtvih cjepiva. Nećemo, npr., dati PCV danas, a Inf sutradan, već ili o istoj viziti, ili najmanje 72 h od PCV-a kada su prošli intervali mogućih lokalnih, sistemnih ili udaljenih reakčnosti (npr. febrilne konvulzije).

Samo je po sebi jasno da živa bakterijska cjepiva ne treba davati s antibioticima koji djeluju na bakterijsku klicu (npr. atenuirano cjepivo protiv protiv trbušnog tifusa - Ty21a), kao niti antivirusne u slučaju cijepljenja Var (aciklovir), odnosno Inf (oseltamivir, zanamavir). Farmakološki i patofiziološki još je uvijek nejasan, ali stvaran, supresivni učinak paracetamola na imunogenost nekih cjepiva (Hib, D, T, PCV), pri čemu su razlike u postignutim titrovima specifičnih protutijela većinom statistički značajne, no u stvarnom svijetu nerelevantne, osim u slučaju nekih pneumokoknih serotipova (6A, 6B, 23F) kod kojih je imunogeni odgovor i inače blizu donje granice zaštitnosti, pa istodobnim davanjem paracetamola može pasti ispod nje (19).

Što se tiče interferencije s krvnim derivatima, ako je moguće, nakon živog cjepiva, valja pričekati najmanje 2 tjedna do davanja nekog krvnog derivata sa sadržajem ili ostatcima imunoglobulina, kako bi cjepivo razvilo očekivani učinak. Za mrtva cjepiva čekanje nije potrebno, dok interval čekanja za živa cjepiva zavisi i vrsti i dozi krvnog derivata (20). Na Slici 1 prikazani su intervali čekanja od davanja pojedinog krvnog derivata do mogućnosti učinkovitog cijepljenja najvažnijim živim cjepivima: MPR i Var.



Slika 1.

Interval od krvnog derivata do MPR/Var u zavisnosti od doze IgG

PROVEDBA CIJEPLJENJA

Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (ZZPZB, NN 79/2007/) u čl. 9. propisuje da se zaštita pučanstva od zaraznih bolesti ostvaruje obveznim mjerama za sprečavanje i suzbijanje zaraznih bolesti koje mogu biti opće mjere, posebne mjere, sigurnosne mjere i ostale mjere. Dalje Zakon nabroja posebne mjere (čl. 12) i u točki 8 kao posebnu mjeru navodi imunizaciju, seroprofilaksu i kemoprofilaksu. U čl. 40 pobrajaju se bolesti protiv kojih je cijepljenje obvezatno (čl. 40, točka 1): protiv tuberkuloze, difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, ospica, crvenke, zaušnjaka i virusne žutice tipa B i bolesti uzrokovanih s Haemophilus influenzae tip B - za sve osobe određene dobi. U čl. 41 propisuje se da imunizaciju obavlja doktor medicine nakon pregleda osobe koju treba imunizirati, odnosno da imunizaciju mogu obavljati i drugi zdravstveni radnici, ali samo pod nadzorom i uz odgovornost doktora medicine.

Provedba obveznog cijepljenja regulirana je Pravilnikom o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se moraju podvrgnuti toj obvezi (NN 103/13). U čl. 54 st. 1 propisuje se da ministar zdravstva na prijedlog Službe za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo donosi donosi Trogodišnji program obveznog cijepljenja u RH (21).

Nakon nereda koji je prouzročilo djelovanje A. Wakefielda i njegov članak u kojem je povezao nastanak autizma s MPR cijepljenjem, a koji je zbog naknadnih dokaza o lažiranju rezultata i kršenja etičkih normi kliničkog istraživanja službeno povučen kao da nije nikada bio objavljen, vakcinalna se scena još uvijek nije smirila (22, 23). Zaboravilo se da je Wakefield tvrdio kako autizam nastaje zbog "autističnog enterokolitisa" koji u ileumu nastaje zbog djelovanja vakcinalnog soja morbilla, te da se zbog apsorpcije toksičnih tvari truje mozak, ali da odvojenim, pojedinačnim davanjem svake virusne komponente te nuspojave nema (što je Wakefield registrirao kao vlastiti patent, na adresi svoga stanovanja). Tako antivakcinalisti danas pričaju što god im se čini prikladnim za proturanje svojih zamisli, te smo u Hrvatskoj sada došli do točke u kojoj blizu 8-9% roditelja nastoje cijepljenja u drugoj godini života (12-23 mj.) pomaknuti, odgoditi ili uopće ne dati, kao da autizam više nema veze samo s MPR-om, već i sa DTP-IPV-Hib-HBV ili kojim god cjepivom, samo ako se daje u drugoj godini života (24).

Stoga valja podsjetiti da je kao reakcija na Wakefieldovu diverziju i posljednji podstrek procvatu antivakcinalnih ideja poduzet veliki broj istraživanja kako bi se došlo do znanstveno-kritičkih zaključaka, pa tako, od mnogih izvora, navodimo samo one najvažnije za pojedino pitanje. Cijepljenje ne uzrokuje:

- Diabetes mellitus tipa I (Silverstein J et al. Diabetes Care 2005; 28: 186-212).
- Atopiju (Matheson MC et al. Pediatr Allergy Immunol 2010;21: 301-6).
- Autoimunske reumatske bolesti (Heijstek MW et al. Autoimmunity Reviews 2011; 11: 112-22).
- Sindrom iznenadne dojenačke smrti (AAP. Pediatrics. 2011; 128: 1030-9).
- Crohnovu bolest (Dales L et al. JAMA 2001; 285: 1183-5).
- Autizam (Strauss B et al. BCMJ 2001; 43: 504-9).
- Epilepsiju, čak i kad se dogode febrilne konvulzije uz cijepljenje DTaP-IPV-Hib (Sun Y et al. JAMA. 2012; 307: 823-31), ili MPR (Vestergaard M et al. JAMA 2004; 292: 351-7).
- U novije vrijeme bilo je pokušaja da se uz HPV vežu sindromi POTS (postural orthostatic tachycardia syndrome) koji bi se sastojao od palpitacija, pritiska u grudima, slabosti, omaglice, mučenja vida i porasta pulsa za >40/min nakon ustajanja iz ležećeg u stojeći položaj) i CRPS (complex regional pain syndrome: parestezije, pečenje, stalna bol, atrofija kože, edemi, cirkulacijske mijene) u rasponu od 24 h do 6 tjedana po cijepljenju, ali su i CDC i EMA to odlučno opovrgle (25, 26).

Na temelju pregleda (ZZPZB, čl. 41), što uključuje anamnezu i fizikalni status, liječnik koji provodi imunizaciju može odlučiti da se prije pristupanja imunizaciji učine dodatne pretrage. Ne postoje nikakve medicinske smjernice koje nalažu drugačiji pristup, ne samo u nas, nego nigdje u svijetu. Rutinsko alergološko ili kakvo drugo testiranje na cjepiva naprijed ne izvodi se, a samo po sebi može biti štetno jer se preko kožnog testiranja olakšava alergijski put senzitivizacije.

ZZPZB u čl. 77 propisuje da se roditelj ili skrbnik koji se ne pridržava propisanih mjera sprečavanja zaraznih bolesti u odnosu na povjerenog mu maloljetnika, kažnjava novčanom kaznom od 2000 kn. Nije regulirano kako se određuje odgo-

vornost subjekata zdravstvenog sustava za neprovođenje cijepljenja kao posebne mjere sprečavanja zaraznih bolesti. Za štetu nastalu zbog nepravilnosti samog lijeka (u ovom slučaju cjepiva) odgovara nositelj odobrenja. Za štetu koja je nastala zbog nepravilne primjene cjepiva odgovara fizička i pravna osoba zadužena za provedbu cijepljenja. Liječenje djeteta, bilo od čega, za hrvatske građane, u hrvatskom zdravstvenom sustavu, potpuno je na teret HZZO-a.

NOVČANA POTPORA/FUNDING
Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL
Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST
Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. McCarthy NL, Gee J, Sukumaran L et al. Vaccination and 30-Day Mortality Risk in Children, Adolescents, and Young Adults. Pediatrics 2016; 137 (3): 1-8.
2. McNeil MM et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. J Allergy Clin Immunol. 2015; 15: 0091-6749, 01160-4.
3. Richter D. Allergies to vaccines in children. Central Eur J Paed 2017; 13: 24-9.
4. Martin-Munoz MF, Pereira MJ, Posadas S, Sanchez-Sabate E, Blanca M, Alvarez J. Anaphylactic reaction to diphtheria-tetanus vaccine in a child: specific IgE/IgG determinations and cross-reactivity studies. Vaccine. 2002; 20: 3409-12.
5. Arroabarren E, Anda M, Sanz ML. Anaphylaxis to pneumococcal vaccine; CRM(197): Novel cause of vaccine allergy. Pediatr Allergy Immunol 2016; 27: 433-7.
6. Lateef TM et al. Seizures, Encephalopathy, and Vaccines: Experience in the National Vaccine Injury Compensation Program. J Pediatr. 2015; 166: 576-81.
7. Yena C, Healyb K, Tatea JE, Parashara UD, Binesc J et al. Rotavirus vaccination and intussusception - Science, surveillance, and safety: A review of evidence and recommendations for future research priorities in low and middle income countries. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2016; 12: 2580-9.
8. Callaghan WM, Creanga AA, Jamieson DJ. Pregnancy-Related Mortality Resulting From Influenza in the United States during the 2009-2010 Pandemic. Obstet Gynecol. 2015; 126: 486-90.
9. Barug D. Maternal pertussis vaccination enables a delayed infant vaccination schedule. ESPID 36th Annual Meeting Malmö, Sweden, 28.5.-2.5.2018.
10. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis. Epub 2013 Dec 4. 2014; 58 (3): 44-100.
11. Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH et al. Recommendations for live viral and bacterial Vaccines in immunodeficient patients and their Close-contacts: Medical advisory committee of the immune deficiency foundation. JACI 2014; 133: 961-6.
12. Tešović G, Poljak M, Lunar MM, Kocjan BJ, Seme K, Vukić BT et al. Horizontal transmission of the LeningradZagreb mumps vaccine strain: a report of three cases. Vaccine 2008; 26: 1922-5.
13. Rowhani-Rahbar A et al. Effect of Age on the Risk of Fever and Seizures Following Immunization with Measles-containing Vaccines in Children. JAMA Pediatr. 2013; 167: 1111-7.
14. Vestergaard M et al. MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. JAMA 2004; 292: 351-7.
15. Überall MA, Stehr K 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.
16. DuVernoy TS, M. Miles Braun MM and the VAERS Working Group Hypotonic-Hyporesponsive Episodes Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998. Pediatrics 2000; 106: 52. (<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/4/e52>)
17. Public Health England. Paracetamol Protocol v01.00 Valid from: 01/09/2015 Expiry: 31/08/2017.
18. Madhi AS et al. Antibody Persistence and Booster Vaccination of a Fully Liquid Hexavalent Vaccine Coadministered With Measles/Mumps/Rubella and Varicella Vaccines at 15-18 Months of Age in Healthy South African Infants. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 889-97.

19. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 374: 1339-50.
20. Centers for Disease Control and Prevention - Advisory Committee on Immunization Practices. General Recommendations on Immunization. *MMWR* 2011; 60 (2): 1-61. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf> Pristupljeno 26.12. 2018.
21. Trogodišnji program obveznog cijepljenja u RH. Pristupljeno: 26.12.2018. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/07/trogodisnji-program-obveznog-cijepljenja.pdf>
22. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351: 637-41.
23. The Editors of The Lancet. Retraction-Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children Published: February 6, 2010. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60175-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60175-4)
24. Vlastiti podatci prezentirani na: Richter D: Antivakcinalni pokret, Simpozij medicinske etike i deontologije. Povjerenstvo za medicinsku etiku i deontologiju HLZ-a, Zagreb, 7.6.2018.; Richter D: Overview of pertussis situation in Croatia. South Eastern and Central European Pertussis Expert Network Meeting, Sofia, Bulgaria, 15.6.2018.
25. Arana J, Mba-Jonas A, Jankosky C, Lewis P, Moro PL, Shimabukuro TT, Cano M. Reports of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome After Human Papillomavirus Vaccination in the Vaccine Adverse Event Reporting System. *J Adolesc Health*. 2017; 61: 577-82. Pristupljeno: 26.12.2018. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/hpv-safety-faqs.html>
26. European Medicines Agency. Review concludes evidence does not support that HPV vaccines cause CRPS or POTS. EMA/714950/2015, November 2015. Pristupljeno: 26.12.2018. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/review-concludes-evidence-does-not-support-hpv-vaccines-cause-crps-pots_en.pdf

Summary

CONTRAINDICATIONS, UNDESIRABLE EFFECTS, SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR CHILDHOOD IMMUNIZATION

Darko Richter

Contraindication is one or a set of known clinical or laboratory circumstances which render certain therapeutic or diagnostic interventions undesirable due to a predictable health risk. Contraindications can be absolute, relative, permanent or temporary. There are but 3 permanent absolute contraindications to vaccination: anaphylaxis to any vaccine, encephalopathy occurring within 7 days of receiving pertussis containing vaccine without other explanatory factors, and severe combined immunodeficiency, or intussusceptions or uncorrected intestinal malformation for the rotavirus vaccination. Pregnancy is an absolute, albeit temporary contraindication to any live vaccine. All vaccines, inactivated, live or live and inactivated may be given simultaneously, at one visit. Otherwise it is mandatory to delay the next immunization with the same inactivated vaccine, or any live vaccine following a live vaccine, for at least 4 weeks, due to immune interference rendering the second (early) vaccine ineffective. There is no overall testig for vaccines in advance of immunization.

Descriptors: VACCINATION, CONTRAINDICATIONS, SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS, UNDESIRABLE EFFECTS, VACCINE INTERFERENCE

Primljeno/Received: 7. 2. 2019.

Prihvaćeno/Accepted: 15. 3. 2019.