

Bilješke sa simpozija

„NUSPOJAVE CIJEPLJENJA U DJECE“

SEKCIJE ZA ALERGOLOGIJU I KLINIČKU IMUNOLOGIJU HRVATSKOG PEDIJATRIJSKOG DRUŠTVA HRVATSKOG
LIJEČNIČKOG ZBORA

ZAGREB, 9. 11. 2012.

Kliničke nuspojave cijepljenja

Čavčić A.	Reaktogenost cjepiva
Voskresensky-B. T.	Patogeneza jakih lokalnih reakcija na cjepivo
Tešović G.	Nuspojave živih cjepiva
Gagro A.	Uloga i nuspojave pomoćnih tvari u cjepivima
Ivković-Jureković I.	Cijepljenje i alergija

Cijepljenje i kronične bolesti

Mihatov-Štefanović I.	Cijepljenje, Crohnova bolest, autizam i dijabetes tipa I
Radonić M.	Cijepljenje, SIDS i ADHD
Čačić M.	Cijepljenje i neurološke bolesti
Kelečić J.	Cijepljenje djece transplantirane krvotvornim matičnim stanicama
Richter D.	Cijepljenje, imunosupresija i autoimunosne bolesti

Nuspojave cijepljenja kao masovne intervencije

Jovančević M.	Reakcije vezane uz cijepljenje - iskustvo iz prakse
Kaić B.	Pregled nuspojava iz obveznog programa cijepljenja u RH
Kelečić J.	Cijepljenje i antipiretici
Vrsalović R.	Svrishodnost cijepljenja

Organizacijski odbor

Biserka Čičak, Alenka Gagro, Irena Ivković-Jureković, Jadranka Kelečić, Marija Radonić, Darko Richter,
Tamara Voskresensky-Baričić

Bilješke su pisane traž pažnjom slušatelja, a ne uvijek vjerni odraz predavanja.

BILJEŠKE

Cjepiva su lijekovi biološkog podrijetla koji se primjenjuju radi izazivanja specifičnog imunosnog odgovora.

Cijepljenje se naziva **aktivnom imunizacijom**, za razliku od pasivne imunizacije koja podrazumijeva unošenje gotovih specifičnih protutijela s ciljem trenutne zaštite od zarazne bolesti (seroprofilaksa).

Potrebno je poznavati doziranje, indikacije i kontraindikacije, interakcije s drugim lijekovima, mjere opreza i nuspojave.

U jeku medijski praćenih ili čak potpirivanih rasprava intoniranih isključivostima “za” i “protiv” cijepljenja, cilj nam je pružiti umirujuću i realnu informaciju o cijepljenju liječnicima, zdravstvenim radnicima i svim stručnjacima koje zanima obrazložena i nepristrana informacija. Niti se cijepljenje provodi bezumno i bez argumenata, a niti je točno da je uvijek i svuda, ili za svakoga, idealno. Danas ima više od 70 različitih cjepiva protiv zaraznih bolesti, a u našem kalendaru nalazimo obavezno univerzalno cijepljenje protiv, ukupno, 10 bolesti (BCG, HBV, D, T, aP, IPV, Hib, Mor, Par, Rub). U SAD preporučeno je univerzalno cijepljenje protiv 14 zaraznih bolesti, među kojima su, sva cjepiva iz Hrvatskog kalendara, osim BCG-a, te dodatno: vodene kozice, influenza, hepatitis A, pneumokokne bolesti i rotavirusni gastroenteritis.

- **Nuspojava** jest svaka štetna i neželjena reakcija na cjepivo (ili bilo koji lijek) koji je primjenjen u propisanoj dozi i na ispravan način.
- Nuspojave su povezane s osobitostima organizma koji prima cjepivo, a te osobitosti ne moraju biti unaprijed klinički primjetljive.
- Nuspojave mogu biti vrlo česte $\geq 10\%$, česte 1-10%, rijetke 0,01-1% i vrlo rijetke $< 0,01\%$.

U ovom simpoziju obrađene su nuspojave cijepljenja u djece.

REAKTOGENOST CJEPIVA

Reaktogenost jest opće svojstvo cjepiva da izazove nuspojavu. Ona može biti **nespecifična** (nije strogo vezana za vrstu antigena u cjepivu), **specifična** (vezana za vrstu antigena u cjepivu) i **vremenski vezana**, te **opća** ili **lokalna**. *Nespecifična reaktogenost* javlja se unutar par minuta do 48 h po primjeni cjepiva. Može biti lokalna (*rubor, tumor, dolor, calor et functio laesa*), ili opća: vrućica, umor ili malaksalost. *Specifične su nuspojave* npr.: atenuirani vakcinalni parotitis nakon cijepljenja protiv zaušnjaka, prolazna trombocitopenija uz cijepljenje protiv morbila i crljenke (rubele), Guillain-Barré-ov sindrom zbog hiperimunizacije toksoidom tetanusa, vakcinalni paralitički poliomijelitis.

ANAMARIJA ČAVČIĆ

Reaktogenost je izraz koji se rabio u vakcinologiji prije no što su cjepiva zakonski svrstana u lijekove. I danas se taj izraz u vakcinologiji zadržao kao sinonim za **nuspojave** (*side-effect*), izraz koji obično rabimo za bilo koji lijek, bez obzira da li je biološkog ili farmakološkog podrijetla. Dakle, nuspojava i reaktogenost u vakcinologiji se mogu koristiti u istom značenju.

Vremenski vezane nuspojave su drugi neželjeni događaji čija uzročna povezanost s cijepljenjem nije razjašnjena, ali su konzistentno vremenski vezani s određenim cijepljenjem.

Najpoznatije vremenski vezane nuspojave su one kod cijepljenja protiv hripavca.

Kontraindikacija jest jedna ili sklop klinički vidljivih ili otprije poznatih okolnosti zbog kojih su određeni terapijski ili dijagnostički postupci nepoželjni (kontraindicirani) jer bi pogoršali stanje bolesnika ili ga ugrozili. **Opće** vrijede za sva cjepiva ili pojedine skupine cjepiva (npr. imunodeficijencija kao skupna kontraindikacija za živa cjepiva), a **posebne** ovise o pojedinom cjepivu. Nuspojave zabilježene uz neko cijepljenje mogu, ali ne moraju, za dotičnu osobu predstavljati kontraindikaciju za nastavak ili ponavljanje istog cijepljenja. *Apsolutne kontraindikacije* su anafilaksija na sastojak cjepiva (bilo koje cjepivo), te trudnoća i imunodeficijencija/imunosupresija (živa cjepiva). *Sistemna steroidna terapija*, osobito kronična, makar i uz male doze kortikosteroida, predstavljaju kontraindikaciju z a živa cjepiva. U slučaju akutne febrilne bolesti cijepljenje se odgađa, a u slučaju srednje teškog ili teškog oboljenja sa ili bez febriliteta cijepljenje se odgađa do remisije bolesti, makar samo oboljenje može svrstavati dijete u rizičnu skupinu kojoj je dotično cjepivo upravo indicirano. Teške nuspojave na prethodno cijepljenje u pravilu su kontraindikacija za nastavak istoga cijepljenja.

PATOGENEZA JAKIH LOKALNIH REAKCIJA NAKON CIJEPLJENJA

Jaka (opsežna) lokalna reakcija: > 5 cm, uključuje crvenilo, otok i svrbež/bolnost na mjestu uboda ($\approx 20\%$). **Ekstenzivna lokalna reakcija** – zahvaćena je cijela nadlaktica ili natkoljenica, ev. sa širenjem preko zgloba lakta ili koljena na čitav ud ($\approx 2\%$). Reakcija se razvije oko 12-24 h nakon cijepljenja, i, premda može nalikovati celulitisu, nema općih simptoma, niti povećanja bakterijskih upalnih biljega.

Patogenetski se radi o lokalnoj imunosnoj reakciji III. tipa po Coombsu i Gelu – stvaranju imunosnih kompleksa antigena s već postojećim (IgG, IgM) protutijelima - Arthusovom fenomenu. Ako se takvi odnosi događaju u krvotoku, može nastati serumska bolest ili glomerulonefritis. Međutim, reakcija je moguća i lokalno u tkivu što rezultira aktivacijom

ODNOS NUSPOJAVA I KONTRAINDIKACIJA:

Jedan od primjera nuspojave koja nije nužno kontraindikacija za ponavljanje istog cijepljenja, makar se može smatrati težom nuspojavom, jest, npr., **hipotonično-hiporesponsivna epizoda** (HH-epizoda) koja se obično vidi uz cijepljenje protiv hripavca, ali i Hib-a, hepatitisa B i nekih drugih cjepiva. Daljnje se cijepljenje, ako je nužno, preporučuje izvoditi u bolničkim uvjetima. Da se cijepljenje može ponoviti rezultat je empirijskih spoznaja, jer se točni mehanizam HH-epizode niti dan-danas ne poznaje. Slično vrijedi i za **sindrom neutlješnog** plača (cijepljenje protiv hripavca)

TAMARA VOSKRESENSKY-BARIČIĆ

(U svezi s ovom temom vidi također predavanje prim. Kaica: Pregled nuspojave obveznog programa cijepljenja)

Najčešće se vidi uz cjepivo DTP, ali i DTaP, DT, dT i to više što je broj revakcinacija veći.

Uz cjepivo protiv difterije, opaženo je da jereakcija manja, kada je sadržaj antigena manji (manja uz dT nego uz DT).

Preduvjet jest postojanje specifičnih (IgG, IgM) protutijela u većoj količini („u suvišku“ prema antigenu iz cjepiva). Dakle, jake lokalne reakcije u pravilu se vide prigodom **revakcinacija**.

komplementa i privlačenjem fagocita. Najizraženiji je vazodilatacijski i eksudativni dio reakcije – edem.

Važno je razlikovati jaku lokalnu reakciju od celulitisa, i provjeriti stanje cirkulacije distalno od edema. Posebne terapije nema, odnosno, nema dokaza da djeluje (antihistaminici, kortikosteroidi). Stanje sponatno prolazi tijekom nekoliko, do najviše 7 dana. Jaka lokalna reakcija znak je velike količine specifičnih IgG protutijela te upućuje na potrebu da se sljedeća revakcinacija odgodi (poveća razmak).

NUSPOJAVE ŽIVIH VIRUSNIHCJEPIVA

Atenuirani vakcinalni sojevi virusa uzrokuju ograničenu infekciju domaćina pa time uz manji broj potrebnih doza izazivaju potpuniju (T i B) i trajniju imunost. Nedostatci ovih cjepiva sastoje se u mogućnosti povrata patogenosti, te u mogućnosti zaraze okoline.

Polio – posljednji slučaj u Hrvatskoj - 1989. g. OPV - rizik postvakcinalnog polija (VAPP) nakon primjene OPV-a - 1 slučaj na 2,5 mil. primijenjenih doza (SAD, 1992). 93% slučajeva VAPP javlja se nakon 1. ili 2. doze OPV-a, i to, najviše u kontakata cijepljenog djeteta na koje VDPV prijeđe fekalno-oralnim putem, a tek potom u samog zdravog cijepljenog djeteta, ili djeteta s neuočenom imunodeficijencijom (T ili B).

Ospice – 5-12 dana po cijepljenju *vakcinalna bolest*: vrućica, osip (5-15% cijepljenih u SAD); *trombocitopenija* (1/40.000 – 1:500.000 doza) – nije uvijek jasno da li je posljedica vakcinalnog soja ospica ili rubele; *encefalopatija, encefalomijelitis, meningoencefalitis, transversni mijelitis* (<1/1.000 000 doza). Kontraindikacije cijepljenju protiv ospica: ITP; primjena imunoglobulina (interval od 3- 11 mj. (zavisno da li se davao neki specifični hiperimuni imunoglobulin, ili visoke imunomodulacijske doze polivalentnog humanog imuoglobulina; krvni pripravci: 3-7 mj. (koncentrat eritorcita – plazma)

Zaušnjaci - vrućica>39,5°C u 5-9% cijepljenih (RIT 4385); osip - 8% cijepljenih (RIT 4385); (10% J-Lynn); *atenuirani oblik parotitisa* (RIT 4385 0,4-1,2%; J-Lynn 0,5%); febrilne konvulzije (RIT 4385 7/10 000 doza, J-Lynn 9/10 000 doza); aseptični meningitis, cerebelarna ataksija.

Prije revakcinacije nakon prethodne jake lokalne reakcije, može se učiniti prrick i intradermalni test (očitanje neposredno nakon 20 min i nakon 18 h) – u slučaju znatne reakcije (> 7 mm), do daljnjeg odgoditi revakcinaciju dotičnim cjepivom.

GORAN TEŠOVIĆ

Postoje specifične nuspojave vakcinalnih virusnih sojeva vezane za prirodu divljeg virusa iz kojega su derivirani

VAPP – *vaccine associated paralytic poliomyelitis*.

VDPV –*vaccine derived polio virus* – virus nastao povratom patogenosti od vakcinalnog soja koji je poruzročio VAPP

Trombocitopenija koja se javi nakon cijepljenja protiv ospica (rubele?) smatra se doživotnom kontraindikacijom za ponavljanje tog cijepljenja

Tuberkuloza i infekcija HIV-om (bez oštećenja imunosti) nisu kontraindikacija za cijepljenje protiv ospica

Domaći vakcinalni soj parotitisa L-Zagreb uzrokovao je aseptički meningitis u ≈ 1/3000 doza i imao potencijal širenja na kontakte te je zbog toga isključen iz programa cijepljenja

Rubela – nuspojave su rijetke i neopasne: *osip* u 5% cijepljenjih, *vrućica* u 5-15% cijepljenih 5-12 dana nakon cijepljenja; *artralgiya* i *artritis* u 2-25% cijepljenih javlja se 7-21 dan nakon cijepljenja. Maksimalni teoretski rizik od kongenitalne rubeole u slučaju akcidentalnog cijepljenja s RA 27/3 tijekom prvog trimestra trudnoće nije veći od 1,6% (CDC, 1997) od 226 trudnica koje su cijepljene s RA 27/3 u prvom trimestru trudnoće sve su rodile zdravu djecu (2% novorođenčadi imalo je asimptomatsku infekciju)

Vodene kozice – uobičajene kontraindikacije za živa cjepiva, osobito terapija kortikosteroidima, trudnoća, ali i laktacija i tekuća terapija aspirinom (Reyeov sindrom). Prijenos cjepnog soja zabilježen je do sada u svega nekoliko slučajeva. U tim slučajevima, kontakti razvijaju vrlo blagu bolest. Može se dati djeci s infekcijom HIV-om ako još nema znatnijeg oštećenja imunog sustava (CD4 barem >25%), te djeci s leukemijom ili presađenom koštanom srži, ali pod posebnim elektivnim okolnostima. Nakon primjene IVIG i plazme cijepljenje odgoditi 5 mj., a nakon palivizumaba - 9 mjeseci!

Rotavirus – povijesno prvo cjepivo Rotashield povučeno je zbog povećane incidencije intususcepcije povezane s cijepljenjem. Posebne kontraindikacije sadašnjih cjepiva: prethodna intususcepcija, kongenitalne malformacije GI trakta kao predispozicija za mogući razvoj intususcepcije; odgoditi primjenu u slučaju: akutnog febrilnog stanja i ako dijete ima proljev i povraća. Studije pokazuju da, ili nema povišenog rizika intususcepcije u razdoblju od prvih 7 dana po cijepljenju, ili postoji minimalna tendencija povišenju rizika nakon prve doze.

ULOGA I NUSPOJAVE NA POMOĆNE TVARI U CJEPIVIMA

Cjepiva sadrže i sastojke koje nazivamo pomoćnim tvarima:

POMOĆNA TVAR U CJEPIVU	NAMJENA	PRIMJER
ADJUVANSI	pojačanje imunoreakcije na cjepivo	aluminijske soli
KONZERVANSI (<i>preservatives</i>)	sprečavanje bakterijskog ili gljivičnog zagađenja	tiomersal
DODACI (<i>additives</i>)	stabilnost cjepiva npr. kod promjena temperature	želatina, albumin, sukroza, laktoza, MSG, glicin
OSTATNE TVARI (<i>residuals</i>)	inaktivirajuće tvari antibiotici, proteini jaja, proteini kvasca	formaldehid – detoksikacija toksina, inaktivacija virusa neomicin, polimiksin B

Cjepni soj RA 27/3 je “idealno” atenuiran virus - istovremeno je nisko reaktogen i visoko imunogen

Indicirano svoj zdravoj dojenčadi staroj >9 mj., djeci, adolescentima i odraslima koji nisu preboljeli vodene kozice; nije potrebna prethodna serološka provjera.

Moguća je postekspozicijska unutar 72 h od kontakta, za sve zdrave osobe starije od 9 mj.

ESPID – ESPGHAN: „Cijepljenje protiv rotavirusa (RV) treba ponuditi svakom zdravom dojenčetu u Europi“. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46 (Suppl 2):S38-S48.

Rotavirusno cjepivo je sigurno virusno cjepivo čija korist daleko nadmašuje eventualni mali rizik intususcepcije.

ALENKA GAGRO

Uz **adjuvanse** se vežu sljedeće nuspojave:

Lokalne: bol, lokalizirana upala, otekline, nekroza na mjestu injiciranja, limfadenopatija, granulom (s.c. ili intradermalno), ulkus, sterilni absces

Sistemske: mučnina, vrućica, artritis, uveitis, eozinofilija, alergija, toksičnost i imunotoksičnost

Aluminij: hidroksid, fosfat i kalijev-aluminijev fostat („alum“). Ag u cjepivu: adsorbiran na aluminij. Sadržaj Al u cjepivima je od 0,25-0,5 mg (HBV, DTaP, HPV, PCV). Doza >2 mg/dan smatra se pragom moguće neurotoksičnosti. Eliminacija bubregom u roku od 24h. Na Al se stvara lokalni otok, granulom, a neurotoksičnost je moguća u slučaju kumulacije kod bubrežne insuficijencije. Moguća je IgE preosjetljivost. Postoje i lipidni adjuvansi MF59, AS03, AS04, uglavnom emulzije lipida u vodi (skvalen, monofosforil lipid A, itd.) koji su bili uključeni u neka cjepiva protiv influence. Danas se cjepiva adjuvantirana lipidnim adjuvansima nastoje ne davati djeci.

Konzervansi: sprečavaju bakterijsko i gljivično zagađenje. *Tiomersal* (negdje: timerosal) sadrži oko 50% elementarne žive, stavlja se prvenstveno u pakovanja s više doza cjepiva. Baktericidan i fungicidan. Metabolizira se na **etil**-živu i tiosalicilat. Toksična je **metil**-živa ($t_{1/2} \approx 50$ dana), dok je **etil**-živa ($t_{1/2} \approx 7$ dana) toksična u dozama od 10^3 - 10^6 puta većim od onih u cjepivima.

Aditivi –stabilizatori koji sprečavaju lijepljenje čestica Ag uza stijenke bočice ili brizgalice te flokulaciju zbog temperaturnih promjena.

Želatina –svinjska, rjeđe goveđa. IgE-preosjetljivost: 1:2.000.000 doza. U cjepivu za vodene kozice i japanski encefalitis te unekim cjepivima za MPR, influencu. Prijenos von Creutzfeld-Jacob-ove bolesti nikada nije dokazan, ali se iz predostrožnosti cjepiva ne proizvode na tvarima dobivenima od krava iz zemalja gdje ima vCJD.

Humani albumin – u nekim virusnim cjepivima (MPR) – hematogeni prijenos infekcijehumanim albuminom u cjepivu nikada nije dokazan.

Ostatne tvari - inaktivirajuće tvari, antibiotici i stanične ostatne tvari (iz jaja, iz kvasca).

Formaldehid – $\approx 0,1$ mg/dozi cjepiva, nema dokaza toksičnosti

Neomicin i drugi antibiotici (streptomycin, polimiksin B, klortetraciklin, amfotericin B) –alergija neposrednog i odgođenog tipa. U značajnijoj dozi (25 μ g po dozi) sadržan u cjepivima za MPR, u mnogim cjepivima u tragovima.

Ovalbumin - cjepivo protiv gripe (jaje) – 0,02-1 μ g/dozi; MPR (pileći fibroblasti) – 40 pg/dozi

Proteini kvasčeve gljivice– samo u HBV cjepivima (proizvode se na genomu *Saccharomyces cerevisiae*): 1-5 mg/mL. Moguće alergijske reakcije.

Čestice aluminija nose na sebi Ag iz cjepiva te ulaze fagocitozom u makrofag. Tako olakšavaju kaptiranje Ag, ali neovisno o tome potiču stvaranje **inflamasoma**, agregiranih intermedijarnih molekula koje aktiviraju kaspazu, a kaspaza proteolitički aktivira Il-1, Il-13, Il-33 i nespecifičnu upalnu reakciju. Izgleda da se događa i usmjeravanje T-ly u Th2.

Najčešći konzervansi: fenol, 2-fenoksietanol, tiomersal

Tiomersal: kumulativna doza u prvih 6 mj. (HBV, DTaP, Hib) mogla je biti 180-190 mcg.

Engerix®, Pentaxim® u pojedinačnim pakovanjima ne sadrže tiomersal.

Najčešći aditivi: šećeri - sukroza, laktoza, sorbitol; aminokiseline - glicin, glutamat; proteini- želatina, ljudski albumin

Priorix® sadrži sorbitol

MMRVaxPro® sadrži svinjsku želatinu

Formaldehid: serumu $\approx 2 \mu$ g/mL

Kontaktna ili generalizirana alergija na neomicin jest kontraindikacija za MPR i svako drugo cjepivo koje ga sadrži (rizik anafilaksije),

Višestruko veći sadržaj ovalbumina u cjepivu protiv gripe, nego MPR

Opisane kliničke neposredne alergijske reakcije na kvasac; ali, spec. IgE je teško dokazati.

CIJEPLJENJE I ALERGIJA

Cijepljenje (BCG, hripavac, ospice) ne utječe na razvoj atopije (odgovor na špekulaciju: cijepljenjem se preveniraju masovne infekcijske bolesti i otvara put diferencijaciji T-ly u Th2 smjeru).

Cijepljenje djece s atopijom: IgE-protutiteljima posredovane reakcije na cjepiva su rijetke $\approx 1-1,4/1.000.000$ doza.

Anafilaktička reakcija na cjepivo je apsolutna kontraindikacija za revakcinaciju. Alergija na bilo koju komponentu cjepiva: relativna kontraindikacija za cijepljenje. Pomoćne tvari u cjepivima – najčešći uzroci IgE-posredovanih reakcija. Želatina, ovalbumin (jaje) – češće; neomicin, tiomersal – pojedinačni slučajevi.

Lateks u cjepivo (i iglu) dopijeva iz gumenih čepova na bočicama – kod alergije na lateks cjepivo u šrcaljku navući izravno iz bočice.

Alergija na jaje i cijepljenje MPR – sadržaj ovalbumina u pg-do 1 ng po dozi; urtikarija, angioedem, atopijski dermatitis - čak i kada je pozitivan kožni test, spec. IgE i provokacijski pokus – moguće je cijepiti bez nuspojava; jedina relativna kontraindikacija jest anafilaksija na jaje. Alergija na jaje i cijepljenje protiv influence – sadržaj ovalbumina je do 1400 ng/ml. Reakcije češće nego uz MPR (do 9% cijepljenih). Preporuča se cjepivo koje sadrži $<1,2 \mu\text{g/ml}$ ovalbumina. Ako na jaje reagiraju samo izoliranom urtikarijom ili pogoršanjem atop. dermatitisa, mogu se cijepiti ambulantno. Ako je dijete imalo anafilaksiju na jaje – uputiti alergologu na cijepljenje. Negativan kožni test – cijepiti frakcionirano, 10% i 90% doze u razmaku 30 min – u bolnici. Ako je kožni test pozitivan – cijepiti postupno rastućim dozama, svakih 15 min, uz intenzivan monitoring u bolničkim uvjetima.

CIJEPLJENJE, CROHNOVA BOLEST, AUTIZAM I DIJABETES TIP 1.

Crohn i pervazivni razvojni poremećaj. Andrew Wakefield, britanski kirurg, nakon nekoliko članaka počevši 1993. i dalje, 1998. (u Lancetu! – članak je kasnije službeno povučen - 2010. G.) prikazuje 12 djece s pervazivnim razvojnim poremećajem i tvrdi: vakcinalni sojevi iz MPR cjepiva inficiraju terminalni ileum, izazivaju limfoidnu nodularnu hiperplaziju („nespecifični kolitis“), zatim slijedi resorpcija toksičnih peptida i nepovoljni utjecaj na razvoj mozga s posljedičnim nastankom pervazivnog razvojnog poremećaja (autizma i srodnih pervazivnih razvojnih poremećaja).

IRENA IVKOVIĆ-JUREKOVIĆ

Anderson M et al. (*Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009.)

Erlewyn-Lajeunesse M et al. (*Arch Dis Child* 2012.)

Lateks – najviše u djece s mijelomeningocelom koja su preko izloženih moždanih ovojnica u ranom dodiru s lateksom (rukavice za njegu i previjanje)

Dijete s anafilaksijom na jaje uputiti na cijepljenje MPR alergologu: uz neg. kožni test može se cijepiti frakcionirano 10% + 90% doze u razmaku od 30 min.

IVA MIHATOV-ŠTEFANOVIĆ

Wakefield je u Velikoj Britaniji pokrenuo anti-MPR kampanju u javnosti, te je od 1998.-2004. g. obuhvat cijepljenjem protiv MPR pao s 92% na 80% u nekim dijelovima UK, istodobno je broj prijavljenih slučajeva ospica porastao s 50-ak na >1300 godišnje.

Editors of The Lancet: **Retraction** – Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet* February 2, 2010; DOI:10.1016/S0140-6736(10)60175-4

Činjenice: vakcinalni virusni sojevi nikada nisu nađeni u stanicama crijeva; epidemiološki pregledi nikada nisu mogli ustanoviti vezu pojavnosti cijepljenja MPR, Crohnove bolesti i pervazivnog razvojnog poremećaja, niti tijekom praćenja od čak 60 mjeseci nakon MPR cijepljenja.

Zajednička izjava WHO, American Academy of Pediatrics, British Chief Medical Officer, UK Medical Research

Council: Nema povezanosti između autizma, KUBC i MPR cijepljenja

SAD - bolesnici s kron. upal. bol. crijeva rođeni u razdoblju od 32 godine – MPR cijepljenje ili vrijeme cijepljenja u ranom djetinjstvu nije povećalo rizik kron. upal. bol. crijeva (*Haslam N. Gut 2000*). Nema dokaza za postojanje virusa ospica u krvi i crijevu djece s kron. upal. bol. crijeva (*Haga Y et al. Gut 1996*). Nema razlike u prisutnosti RNA virusa zaušnjaka u crijevu između AUT/GI i GI kontrolne grupe (*Hornig M et al. PLoS ONE 2008*).

Diabetes mellitus tipa I. 1981. bačena sumnja da cijepljenje protiv hripavca u pokusnih životinja inducira autoimuno oštećenje β -stanica pankreasa, a da se oštećenje može prevenirati davanjem BCG i HBV cjepiva. Kasnije su o krivci za porast incidencije DM implicirana cjepiva DTP, MPR i Hib (*Classen JB*). Classen je radio isključivo na pokusnim životinjama, ali, u pismu BMJ-u otvoreno je špekulirao s mogućim učincima na ljude i izazvao sumnje u neka cijepljenja.

Nakon mnogih studija, odbačene su hipoteze o povezanosti cijepljenja i nastanka DM tipa 1.

1. "Exposure to the MMR vaccine **was unlikely** to be associated with autism, asthma, leukaemia, hay fever, type 1 diabetes, gait disturbance, Crohn's disease, demyelinating diseases, bacterial or viral infections. ... Existing evidence on the safety and effectiveness of MMR vaccine supports current policies of mass immunisation."

2. Institute of medicine – Consensus Report 2011

Svi dokazi upućuju da nema povezanosti cijepljenja i neželjenih posljedica:

- MPR i autizma
- MPR i DM tipa 1
- DTaP i T i DM tipa 1.

Stanovište **Američkog društva za šećernu bolest:**

Djeca dijabetičari kao i djeca koja u obitelji imaju članove s DM tipa 1 treba da prime sva preporučena cjepiva ... Nema povezanosti cijepljenja i DM tipa 1. Djecu s DM tipa 1, koja su starija od 6 mj. treba svake jeseni cijepiti protiv gripe.

S vremenom je izašlo na vidjelo:

3 od 12-ero djece nije imalo dijagnozu autizma; 5 djece imalo je dokumentiranu sumnju na poremećaj autističnog spektra još prije cijepljenja

9 bolesnika - neupečatljivi rezultati histopatologije kolona promijenjeni su u "nespecifični kolitis"

Bolesnici su u stvari potjecali iz obitelji pripadnika anti-MPR kampanje koji su podignuli odštetnu parnicu i **studija je trebala dokazati da su oni u pravu !** (teški sukob interesa).

Furman BL. Br J Exp Pathol 1981

Classen JB, Classen DC.: „The incidence of many other chronic immunological diseases, including asthma, allergies, and immune mediated cancers, has risen rapidly and may also be linked to immunisation. (Public should be told that vaccines may have long term adverse effects. “ (BMJ 1999, Letter to editor)

Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012

Stratton K, Ford A, Rusch E, Wright Clayton E, Editors Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. ; Committee to Review Adverse Effects of Vaccines. Institute of Medicine. *The National Academies Press*, 2012.
(http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=13164)

Silverstein J et al. (A statement of the American Diabetes Association). Care of Children and adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28: 186-212.

Sindrom iznenadne dojenačke smrti (SIDS) jest dijagnoza smrti dojenčeta od 1-11 mj. starosti čija smrt ostaje neobjašnjena nakon temeljitog ispitivanja, uključujući izvida mjesta smrti, obdukcije i cjelokupne medicinske dokumentacije. Kako je vrhunac SIDS-a u dobi od 2-4 mj., upravo u fazi primovakcinacije, pojavile su se sumnje da je cijepljenje čimbenik SIDS-a. U međuvremenu je dokazano da SIDS spada u patologiju gušenja u snu pri čemu su kao glavni čimbenici identificirani spavanje na trbuhu, polijeganje u meku posteljinu, okruženje mekim predmetima, zaglavljivanje između dijelova posteljine, droge tijekom trudnoće, duhanski dim (tijekom trudnoće i postnatalno) i dišne infekcije. **Cijepljenje je isključeno kao čimbenik rizika, i čak se preporučuje zbog statistički vidljivog zaštitnog učinka.** Američki Centers for Disease Control and Prevention stoji na stanovištu da cijepljenje nije nikakav čimbenik rizika za SIDS. Bitno je: polijeganje na leđa prije spavanja, spavanje na tvrđoj podlozi, u svojem krevetu (ne u krevetu s odraslima, čak niti kada su oni u blizini): „*back to sleep*“ inicijativa. Rezultat: 1992-1998 % djece koja su spavala na trbuhu smanjio se sa 70% na 17%, a stopa smrtnosti od SIDS-a za oko 40% (od 1,2 /1000 na 0,72/1000 živorođenih). Engleska studija ubrzanog kalendara cijepljenja (DTP s 2,3 i 4 mj., umjesto 3, 5 i 9 mj.) pokazala je da cijepljenje ne samo ne povećava rizik SIDS-a, već je relativni rizik za SIDS smanjen. U Francuskoj isti rezultat za DTP+Hib. **Institute of Medicine (UK):** nema dokaza koji bi ukazivali da DTWP, DTaP, HepB, HiB i polio i specifične kombinacije ovih cjepiva izazivaju SIDS. **Vaccine Safety Datalink (SAD):** Nije dokazana povezanost smrti djece u dobi od 1 mj. do 7 g. sa cijepljenjem. **Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) – SAD:** nije bilo povezanosti SIDS-a i DTP, HBV cjepiva.

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Klinički sindrom karakteriziran trajnim gubitkom pažnje i/ili hiperaktivnošću više nego je primjereno stupnju razvoja i koji utječe na rezultate učenja, društveno-čuvstvenog razvoja i sveukupnog funkcioniranja. Dodatno su prisutni zaboravljivost, impulzivnost i rastresenost. Računa se da je trajno i kronično stanje. Značajni faktor je genetska predispozicija., ali ne i jedini. Zbog hipoteze nametnute u okolnostima Minamata bolesti, pod povećalo je stavljen tiomersal – živin konzervans u nekim cjepivima (DTP, HepB, HiB, cjepivo protiv influence, meningokokne bolesti i

SIDS – *sudden infant death* (kratica ista za eng. i hrv.).

Pojam **iznenadne neočekivane dojenačke smrti** (*sudden unexpected infant death, SUID*) uključuje kako SIDS, tako i druge uzroke neočekivane dojenačke smrti koji su na kraju ipak dokučeni (asfiksija, infekcija, ingestija, metaboličke bolesti, aritmije i kardijalne kanalopatije, te slučajne i neslučajne traume).

Moon RY et al. (AAP-Task Force). SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Expansion of Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. *Pediatrics*. 2011;128:1030-9.

Fleming PJ et al. CESDI SUDI Research Group, 2000 (RR za SIDS = 0,45 !)

Vennemann MMT et al.. Sudden infant death syndrome: No increased risk after immunisation. *Vaccine* 2007;25:336-340. (**heksavalentno cjepivo**).

Jonville-Bera AP et al. French Reference Centers for SIDS. *Br J Clin Pharmacol* .2001;51(3):271-6. (DTP + Hib)

http://cdc.gov/vaccinesafety/Concerns/sids_faq.html (Jan 15, 2010)

Silvers LE et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10:279-85.

Pitanje **toksičnosti žive** u etiologiji ADAH pojavilo se u Japanu, u svezi s Minamata bolesti – toksičnost žive prisutne u ribama koje su izlovljavane u jednom zaljevu u koji se izlivala industrijska živa. Tada je razina metil-čive u umbilikalnoj krvi korelirala s neurorazvojnim smetnjama nalik na ADHD (**prenatalna** izloženost). U kasnijim studijama **postnatalna** povezanost nije nikada dokazana (Grandjean et al. Faroe Island Study, 1997. Davidson et al. Seychelles Study, 1995, 1998, 2000).

dodatno bjesnoće). Tiomersal se stavljao samo u bočice s više doza. Tiomersal se u organizmu metabolizira u etil-živu, dok se toksičnom smatra samo metil-živa. Upitna je ekstrapolacija toksičnosti metil-žive na etil-živu. Stoga su u studijama proučavane hipotetske veze izlaganja tiomersalu iz cjepiva i eventualnim posljedicama. U raznim studijama praćena je moguća povezanost tiomersala sa sljedećima poremećajima: ADHD, tikovi, razvoj jezika i govora, smetnje ponašanja, opći razvojni poremećaji, nespecif. kašnjenje u razvoju, enkopreza, enureza. Nikada nije ustanovljena veza izloženosti tiomersalu i tih poremećaja ili poremećaja iz autističnog spektra. Za hipotezu da thimerosal u cjepivu može izazvati neurorazvojne bolesti nema kliničkih niti eksperimenalnih dokaza: neurorazvojni poremećaji prisutni su kod prenatalne (Minamata), ali ne i postnatalne izloženosti živi; simptomi trovanja živom nisu identični autizmu, ADHD-u niti kašnjenju u razvoju govora; nema dokaza da etil-živa uzrokuje bilo kakve patofiziološke promjene udružene s autizmom niti ADHD-om.

CIEPLJENJE I NEUROLOŠKE BOLESTI

Problem tumačenja patogeneze tzv. vremenski vezanih nuspojava: znamo li za nuspojavu, i kada smo za nju saznali?

Influenca

1. NARKOLEPSIJA – vezana za adjuvantirano cjepivo protiv H1N1/2009 („svinjska gripa“); adjuvans AS03 (Pandemrix™, Arepanrix™ GSK). Evidentirana 162 slučaja u nekoliko zemalja (Finska, Francuska, Švedska, SAD, Kanada, ...) i strmi porast pojavnosti narkolepsije u cijepljene populacije, ali samo <20 g. Adjuvantirano cjepivo je imalo učinak *trigger*-a za autoimunosni proces, koji bi se vjerojatno dogodio i prirodnim putem u istih predisponiranih osoba (infekcije).
2. BELLOVA PARALIZA – izgleda da je rizik kod cijepljenja protiv gripe nešto veći; također i za izolirane parestezije.

Vakcinalna encefalopatija

Pojava epileptičkih napada i razvojne regresije u prethodno zdrave djece nakon cijepljenja – „glavni krivac“ cjepivo protiv hripavca – „vremenski vezana nuspojava“.

Ali: teška mioklona epilepsija dojenačke dobi (Dravet-ov sindrom ili *severe myoclonic encephalopathy of infancy*=SMEI),

Dopustiva ingestija metil-žive, koja je u većim dozama toksična: (Ball et al., *Paediatrics* 2001, 107:1150):

EPA : 0,1 µg/kg TT/dan
ATSDR: 0,3 µg/kg TT/dan
FDA: 0,4 µg/kg TT/dan
WHO: 3,3 µg/kg TT/ tjedan

Heron J, Golding J. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the UK does not support a casual association. *Paediatr* 2004;114:577-583. (cijepljenja s 2-6 mj.)

Andrews N, et al. *Pediatr* 2004;114:584-592 (niz bolesti i poremećaja, vidi tekst)

Parker SH, et al. *Pediatrics* 2004;114:793-803. (autizam)

Immunization Safety Review: Thimerosal containing vaccines and neurodevelopmental disorders. <http://www.nap.edu/catalog/10208.html>

MELITA ČAČIĆ

Narkolepsija: jako rijetka, prevalencija 0,04%

Nestaje neuropeptid hipokretin u hipotalamusu i propadaju stanice koje ga izlučuju – vjerojatno autoimunosni proces, potaknut okolišnim čimbenicima – npr. samom infekcijom gripe

HLA-DQB1*0602 alel – kontrola hipokretinskog receptora

Rizik za Guillain-Barre-ov sindrom nije povišen, iako je jedne sezone izgledao čak 7× viši – slučaj Fort Knoxa u SAD-u i H1N1 cjepiva 1976. g. Također, ne smatra se da je rizik povišen za multiplu sklerozu, reumatoidni artritis, diabetes mellitus tipa I.

Mnogi s „vremenski vezanom encefalopatijom“ nemaju uzročnu-posljedičnu povezanost (boluju od SMEI ili Angelmanovog sindroma ili nekog drugog genetskog poremećaja) i razvili bi bolest i da nisu cijepljeni

koja je posljedica mutacije u SCN1A genu – alfa 1 podjedinici neuronskog Na-kanala (70-80%; 95% *de novo*) naknadno dokazana u 11 od 14 bolesnika s navodnom vakcinalnom encefalopatijom nakon cijepljenja protiv pertusisa (početak u dojenačkoj dobi od 2 -11 mj., 1-48 h po cijepljenju protiv pertusisa, sa i bez povišene temperature, hemikonvulzije miokloničke konvulzije, kasnije razvojna regresija). Opisana pacijentica od 47 g. koja je navodno razvila vakcinalnu encefalopatiju (razvojnu regresiju, ataksiju) nakon cijepljenja protiv variole u dobi od 3 mj., a u odrasloj dobi dokazan Angelmanov sindrom: uniparentna disomija i genomsko biljevanje – nedostatak majčinih alela – parcijalna monosomija 15q11-q13.

Hipotonično-hiporesponsivna epizoda (HHE): trijas – iznenadni pad mišićnog tonusa, hiporeaktivnost i promjena boje kože (bljedilo ili cijanoza) koji nastupe unutar par min do 24 h od cijepljenja. Ograničena na dob <2 g. Javlja se uz brojna cjepiva: D, T, Hib, Per, HBV, ali najčešće uz Per (do 2,5 na 1000 doza), a rjeđa na aPer (do 1,4 na 1000 doza). Napad traje od par min do pola sata, uz potpuni oporavak tijekom 6-24 h (do 10 dana). Češće uz prvu dozu cjepiva, u pravilu ne recidivira, iako može.

Febrilne konvulzije: dob 12-23 mj. – cjepivo MPR (MMR) rizik za vrućicu i napade povišen tijekom 7-10 dana

Cjepivo MMRV (tetraivalentno MPR/MMR + varicella) – dodatni febrilni napad na svakih 2300 doza – 2× veći rizik za febrilne konvulzije 5-12 dana nakon cijepljenja. Izolirano cijepljenje Var ne povećava rizik.

Druga doza – nema dokaza za povećani rizik (4-6 god)

TIV – trovalentno inaktivirano cjepivo protiv gripe – neka su bila povezana sa značajno većom stopom febrilnih konvulzija, naknadno dobno ograničenje indikacije

CIEPLJENJE DJECE TRANSPLANTIRANE KRVOTVORNIM MATIČNIM STANICAMA

Nakon presađivanja krvotvornih matičnih stanica gubi se prethodno stečena imunost. To je osobito izraženo kada transplantirane stanice potječu od alogenog davatelja (stanice mogu biti i autolognog podrijetla – tada su problemi manji) ili kod pojave komplikacija poput GVHD. Imunosni sustav prolazi ponovno fazu dozrijevanja. Osobito je javlja sklonost infekcijama inkapsuliranim bakterijama (pneumokok,

Samuel F Berkovic, Louise Harkin, Jacinta M McMahon i sur. **De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study.** *Lancet Neurol.* 2006 Jun;5(6):488-92.

J Novy, Claudia B. Catarino, Krishna Chinthapalli i sur. **Another cause of vaccine encephalopathy: A case of Angelman syndrome.** *Eur J Med Genet* 2012;55:338-341.

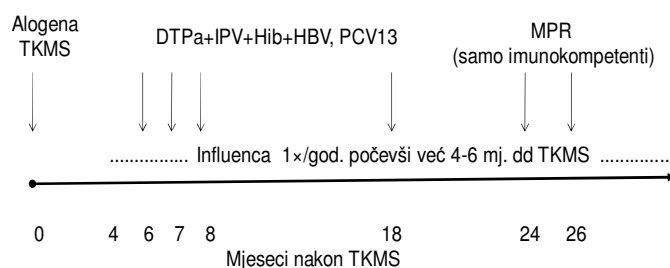
CDC: MMRV se može koristiti za cijepljenje kao prva doza u dobi od 12-13 mj., odluka je na obitelji, koj atreba biti informirana o dodatnom riziku febrilnih konvulzija, a cijena je slična kao da se daju pojedinačno MMR i Var.

Afluria™ / Fluvax™ (CSL Lab): 3,1 febrilna konvulzija (2,4 hospitalizacije) na/1852 cijepljene djece vs. 0,6 (0 hosp.) sa kontrolnim (Solvay) cjepivom; zbog ovoga indikacija samo ≥ 9 g. Cjepivo nije adjuvantirano, a jedina razlika prema drugim TIV cjepivima u stabilizatoru – kolnoj (holnoj) kiselini. Nije jasno je li baš to uzročni faktor.

JADRANKA KELEČIĆ

transplantacija krvotvornim matičnim stanicama - TKMS (engl. *HSCT – hematopoietic stem cell transplantation*)

meningokok, hemofilus). Praktički treba ponoviti kalendar cijepljenja iz prve dvije godine:



Dodatno:

Varicella (najranije 24 mj. Nakon TKMS, samo imunokompetentni)
 MCV4
 HPV
 HAV
 Krpeljni encefalitis

POSEBNE NAPOMENE ZA ŽIVA CJEPIVA:

1. MPR: > 24 mjeseca nakon transplantacije, bez imunosupresije, bez GVHD.
2. Var: >24 mjeseca nakon transplantacije, bez imunosupresivnih lijekova, bez GVHD, CD4+ >200 μ L, test proliferacije limfocita na PHA unutar referentnog raspona, pozitivan titar protutijela na najmanje 1 cjepivo primljeno nakon TKMS; 2 doze cjepiva u razmaku od 2 mjeseca

CIEPLJENJE KONTAKATA BOLESNIKA S TKMS:

OPV – **ne** (izlučivanje virusa stolicom i mogućnost prijenosa na pacijenta). MPR – može (ali ne L-Zagreb soj!). Varicella – može, ali, oprez: u slučaju pojave postvakcinalnog osipa u cijepljene osobe (oko 5% cijepljenika) ona **ne smije** biti u kontaktu s osobom poremećene imunosti. Cijepljenje protiv gripe (TIV – trovalentna inaktivirana vakcina) – da.

CIEPLJENJE, IMUNOSUPRESIJA I AUTOIMUNOSNE BOLESTI

3 glavne situacije: ALL, presađena koštana srž (tj. TKMS - vidi gore) i reumatske bolesti. Cijepiti samo u fazi stabilne kontrole (**ne** cijepiti u pogoršanju).

Načelno: **mrtva cjepiva** dalje u razdobljima stabilne kontrole. **Živa cjepiva**: samo u jasnoj remisiji; ≥ 1200 limfocita/mm³ periferne krvi; najmanje 3 tjedna bez imunosupresije, osobito bez sistemnog glukokortikoida.

PREPORUKE ZA CIEPLJENJE DJECE TRANSPLANTIRANE ALOGENIČNIM KRVOTVORNIM MATIČNIM STANICAMA (TKMS):

Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: Report from the International Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD.

Vaccine 2011; 29:2825 – 2833.

Cijepljenje davatelja: podjsetne doze (tetanus, pneumokokno cjepivo, Hib) prije same transplantacije – rijetko izvedivo, ali se time može postići bolja posttransplantacijska imunost u primatelja.

HPV – kasna komplikacija, osobito u slučaju kronične imunosupresije zbog GVHD (infekcija humanim papiloma virusom javi su u do 1/3 takvih slučajeva). Djevojčice između 12-17 godina dobivaju standardne 3 doze (0,1,6 mj.)

CMV infekcija javi se ili reaktivira u 50-80% transplantiranih. U razvoju: plazmidno DNA cjepivo protiv CMV

DARKO RICHTER

Povišeni rizik obolijevanja od svih bolesti koje se inače preveniraju cijepljenjem (osobito **influenca, pneumokok, HPV**, i ostale „banalne“ respiracijske infekcija); **klinička slika je obično znatno teža**

TKMS: vidi gore. Posebni problem su **vodene kozice** koje se pojave u 25% transplantiranih. Kriteriji za cijepljenje (Var je živo cjepivo sa znatnim potencijalom vakcinalne infekcije): najranije 12 mj. nakon zahvata, ≥ 5 g/L vlastitog IgG, ≥ 700 limfocita/mm³, dokazana funkcionalna specifična stanična imunost (npr. pozitivan odgođeni kožni test na kandidin, tuberkulin ili tetanus), prekinuta imunosupresija unazad najmanje 3 mj., odsutnost infekcija i febriliteta unazad 4 tjedna.

Reumatske bolesti: steroidi, Mtx, ciklofosfamid, anti-TNF, rituksimab (anti-CD20). Anti-TNF terapija: visoki rizik tuberkuloze, oportunističkih infekcija, invazivne pneumokokne bolesti i teške gripe. **Mrtva cjepiva** iz kalendara: dalje + pneumokok i gripa. Cjepiva protiv influence, pneumokoka (konjungirano cjepivo), hepatitisa A, hepatitisa B i meningokoka – sigurna u reumatskih bolesnika. HPV - nema literaturnih podataka. **BCG u mb. Kawasaki – 50% jaka lokalna reakcija.**

PREPORUKE: 1. cijepiti mrtvim cjepivima iz lokalnog kalendara; 2. cijepljenje protiv influence i pneumokokne bolesti - izrazito preporučeno; 3. cijepiti u remisiji; cijepljenje se može primijeniti tijekom DMARD i anti-TNF liječenja, ali **prije** lijekova koji selektivno eliminiraju B-limfocite (rituksimab); 4. živa cjepiva ne davati ili prepustiti odluci subspecialiste; 5. BCG uopće ne davati

REAKCIJE VEZANE UZ CIJEPLJENJE - ISKUSTVO IZ PRAKSE

Širi kontekst u kojem se sprovodi imunizacija: strah roditelja, reakcije djeteta na „iglu“ + utjecaj medija, „salonski“ pristup u proučavanju imunizacije, teorije zavjere, koincidencija s pojavom teških bolesti – loša prethodna iskustva. U slučajevima teških nuspojava nakon cijepljenja roditelj drži pedijatra neposredno odgovornim za posljedice medicinskog zahvata, makar je, prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti liječnik dužan provoditi cijepljenje iz obveznog programa onim cjepivom koje je tamo navedeno (Čl. 41).

Ostale kontradiktornosti u regulativi o cijepljenju: iako je prema gornjem Zakonu cijepljenje obavezno, drugi Zakon, onaj o zaštiti prava pacijenata, omogućuje da pacijent prihvati ili odbije pojedini dijagnostički, odnosno terapijski

Kriteriji za cijepljenje protiv vodenih kozica navode se u prethodnom predavanju i ovdje. Postoje male razlike, no svakako je potreban veliki oprez i ne srljanje u to cijepljenje, s obzirom da su na raspolaganju i druge mjere profilakse/liječenja: VZIG i vala-/a-ciklovir.

Interkurentne infekcije = poznati trigeri pogoršanja osnovne bolesti, osobito juvenilnog idiopatskog artritisa. (Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767–778.)

Heijstek MW et al. Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: A systematic literature review for the European League against Rheumatism: evidence-based recommendations. *Autoimmunity Reviews* 2011;11:112–122.

DMARD = disease modifying antirheumatic drugs. Različiti lijekovi koji ne spadaju niti u steroide, niti u nesteroidne antiflogistike, ali imaju utjecaj na osnovnu bolest (npr. anti-TNF lijekovi, metotreksat, rituksimab, itd.).

MILIVOJ JOVANČEVIĆ

O koincidenciji cijepljenja i neuroloških bolesti vidi u predavanju M. Čačić.

Međutim, ima primjera stvarne povezanosti težih nuspojava s cijepljenjem: pojava narkolepsije 2010. g. nakon cijepljenja adjuvantiranim cjepivom protiv H1N1/2009 (Pandemrix™). Radilo se, vjerojatno, o indukciji autoimunskog uništenja skupine stanica u hipotalamusu koje izlučuju hipokretin, hormon potreban za regulaciju sna i budnosti, u inače, vjerojatno, predisponirane djece, u koje bi se, tijekom djetinjstva (najkasnije do 20. g. života), slično dogodilo nakon neke interkurentne infekcije. Narkolepsije nije bilo u osoba >20 g.

postupak, osim u slučaju neodgodive medicinske intervencije (čl. 16).

Najčešća nuspojava cijepljenja je bol na mjestu injekcije. Jaka lokalna reakcija (>12 cm): dati upute unaprijed kako postupati ako se javi; prijaviti. Generalno preventivno davanje paracetamola – NE (smanjuje imuni odgovor na *Haemophilus infl.* b i *Str. pneumoniae*). Ali, dati ako se temperatura pojavi ili postoje prethodne febrilne reakcije.

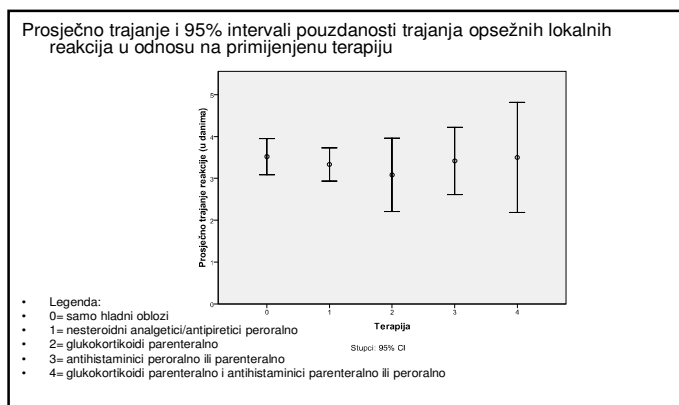
Broj prijavljenih nuspojava nakon cijepljenja tijekom 2011. godine, prema cjevivu	
CJEPIVO	Broj prijava
Cjepiva iz Programa obveznih cijepljenja	
MoPaRu	41
Td (+IPV)	26
Engerix-B	14
Pediacel (+Engerix-B ped.)	9
Infanrix	6
BCG	6
Priorix	5
Pentaxim	4
PPD	2
Tripacel	1

PREGLED NUSPOJAVA IZ OBVEZNOG PROGRAMA CIJEPLJENJA U RH

Nadzor nad provedbom programa cijepljenja: cjepni obuhvat, ev. pojava i kretanje bolesti protiv kojih se cijepi, praćenje nuspojava cijepljenja.

Registar nuspojava cijepljenja od 1991. - individualne prijave, pasivno praćenje, nije sveobuhvatno. Značenje: **detekcija signala** (grupiranje ili neobične nuspojave), praćenje ishoda, istraživanja, intervencije.

Istraživanje učinka liječenja opsežnih lokalnih reakcija na DTPa-IPV-Hib (retrospektivno, razdoblje 2008.-10.): nije bilo značajne razlike u trajanju opsežnih lokalnih reakcija nakon primjene analgoantipiretika, antihistaminika i sistemnih kortikosteroida u odnosu na hladne obloge:



Immunization site pain: case definition and guidelines for collection, analysis and presentation of immunizationsafety data. (Guidudu JF, Walco GA, Taddio A, ... Jovančević M., ... et al. *Vaccine* 2012; 30:4558-77).

O nepovoljnom utjecaju preventivnog paracetamola na imunogenost nekih cjepiva, vidi: *Prymula R et al. Lancet* 2009; 374: 1339–50. + predavanje J. Kelečić

Prijavljuju se uglavnom teže nuspojave, izraženiji simptomi.

Teže bolesti koje su manje očigledno povezane s cijepljenjem (narkolepsija, autoimune bolesti, druge neurološke bolesti, infekcije)? Koliko dugo nakon cijepljenja?

BERNARD KAIĆ

Na temelju detekcije signala kroz sustav registra nuspojava cijepljenja u nas su uslijedile sljedeće intervencije u programu cijepljenja: zamjena MPR cjepiva s L-Zagreb sojem parotitisa, cjepivima koje sadrže soj Jeryl-Lynn ili RIT. Soj L-Zagreb bio povezan s pojavom aseptičkog meningitisa i prijenosom cjepnog virusa na kontakte cijepljenog djeteta.

Procjena kompletnosti prijavljivanja nuspojava u registar: na temelju praćenja pojavnosti i prijavljivanja opsežnih lokalnih reakcija, procjenjuje se na 5-10% kod primovakcinacije, a kod revakcinacije 10-15% nuspojava.

CIJEPLJENJE I ANTIPIRETICI

Profilaktičkim davanjem paracetamola 10-15 mg/kg može se značajno ograničiti pojava temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ u prvih 24 h od cijepljenja (paracetamol 1 h prije ili 1 h poslije cijepljenja, ponavljan do $5 \times$ u 24 h, u razmacima od najmanje 4 h).

Međutim, paracetamol dat u vrijeme cijepljenja (DTaP, IPV, Hib, HBC, PCV) u prvoj godini života može značajno smanjiti imunogenost cjepiva, u prvom redu na: sve serotipove pneumokoknog cjepiva (10 serotipova sadržanih u cjepivu SynflorixTM), Hib (protein D i polisaharidni antigen PRP), tetanus, difteriju, pertaktin (PTN u acelularnom pertusisu). Uz to, po očekivanju, bitno smanjuje febrilne reakcije, ali samo dok se daje (u studiji je davan 3 puta u prvih 24 h, s prvom dozom u vrijeme cijepljenja), a smanjuje, iako ne statistički signifikantno, i intenzitet lokalne reakcije (crvenilo, otok, bolnost). Zanimljivo je da je u drugom danu, kada se paracetamol više nije davao, učestalost febrilnih reakcija bila izjednačena sa skupinom koja nije dobila paracetamol, a niti prvog niti drugog dana nije uopće bilo značajnijeg učinka na febrilne reakcije $>39,5^{\circ}\text{C}$ (koje su, inače, bile rijetke).

SVRSISHODNOST CIJEPLJENJA

Proučavanje nuspojava cijepljenja mora uključiti i uvid u „nuspojave“ tj. konzekvence **neci**jepljenja.

Tuberkuloza. BCG smanjuje sprječava pojavu diseminirane bolesti u djece, ali ne može iskorijeniti zarazu. Tuberkulinski test prije je odraz latentne TB infekcije, nego uspješnog BCG-a. Uspješnim BCG-om smatra se uredni ožiljak nakon cijepljenja.

Hepatitis B. Cijepljenjem novorođenčadi, te djece u 6. razredu koja nisu bila cijepljena kao novorođenčad, stopa HBs-antigenemije u stanovništvu pasti će za 99,9% u roku od oko 20 godina. Taj je trend vidljiv u nas i cijepljenje treba nastaviti.

JADRANKA KELEČIĆ

PlosOne 2011;6:e20102

Prymula R, Siegrist C-A, Chlibek R 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; 374:1339-1350.

Razine specifičnih protutijela bile su i do 50% niže u skupini s paracetamolom, u odnosu na skupinu bez antipiretske profilakse.

Niži titrovi specifičnih protutijela nađeni su i nakon revakcinacije u drugoj godini u one djece koja su za vrijeme primovakcinacije dobivala paracetamol.

RENATA VRŠALOVIĆ, DARKO RICHTER

TB se suzbija prvenstveno traganjem za izvorom infekcije oko indeksnog slučaja i liječenju svih aparentno i latentno zaraženih osoba.

Osim eliminacije antigenemije u stanovništvu, cijepljenje pruža visoki stupanj individualne zaštite od hepatitisa B od početka postnatalnog života, kada se infekcija u $>90\%$ slučajeva pretvara u kroničnu bolest.

Difterija. Cijepljenjem se postiže individualna zaštita od difterijskog toksina, ali klica ostaje nedirnutu. U nekim područjima u kojima se prestalo cijepiti, pojavile su se masovne epidemije difterije. Iz toga je jasno da obustava cijepljenja protiv difterije ne dolazi u obzir.

Tetanus. Cijepljenje pruža samo individualnu zaštitu. Individualna zaštita na dugi rok može se osigurati jedino redovitim docjepljivanjem.

Hripavac. Preko 90% necijepljene ili nepotpuno cijepljenje dojenčadi i male djece oboli nakon izlaganja. Cijepljenje ne iskorjenjuje klicu, ali štiti od obolijevanja koje u dojenačkoj dobi može biti, i najčešće jest komplicirano teškim neurološkim i respiratornim posljedicama. Prirodno prebolijevanje infekcije ne zaostavlja znatniju imunost.

Dječja paraliza. Sustavnim procjepljivanjem oralnom (živom) polio vakcinom u Hrvatskoj je divlji polio eliminiran. Zadnji slučaj zabilježen je 1989. g. U zemljama jugoistočnog susjedstva stanje nije sigurno. Padom procijepljenosti pojavio bi se rizik unosa divljeg virusa iz drugih područja pa obustava cijepljenja (još) ne dolazi u obzir. Sada se cijepljenje provodi inaktiviranom (mrtvom) poliovakcinom, zbog malog rizika postvakcinalnog polia prouzročenog atenuiranim sojem, prvenstveno u odraslih koji su davno cijepljeni.

Haemophilus influenzae tip b. Prvo konjungirano i izuzetno efikasno cjepivo. Univerzalnom primjenom uz DTP u roku od 2 godine očito je 85-95%-tno smanjenje invazivnih hemofilusnih bolesti (gnojni meningitis, sepsa, upala pluća). Cjepivo ne zaštićuje od infekcije drugim sojevima hemofilusa.

Ospice, zaušnjaci, crljenka. U roku od godine dana od prestanka cijepljenja mogle bi se očekivati velike epidemije ospica među djecom i povratak komplikacija kao što su: upale pluća, gnojni otitisi, encefalitis i odložena komplikacija – subakutni sklerozirajući panencefalitis. Pojavile bi se epidemije zaušnjaka s određenim postotkom orihitisa i sterilnost muškaraca. Pojedine recentne epidemije u zemljama Zapadne Europe isključivo su vezane za skupine obitelji ili škole u kojima se, mimo svih stručnih preporuka i propisa, zbog antivakcinacijskog opredjeljenja, ne provodi redovito cijepljenje. Dospijevanjem u generativnu dob necijepljene ženske dojenčadi, dakle nakon oko 18-25 godina, vjerojatno bi se ponovno javila i rubeolarna empriopatija.

* * *

Vitek RC, Wharton M. Diphtheria in the Former Soviet Union: Reemergence of a Pandemic Disease. *Emerg Infect Dis* 1998; 4:539-550.

1994. g. u Rusiji je zabilježeno 39000 slučajeva difterije!

Zaštitnost nakon cijepljenja u predškolskoj dobi gubi se oko 10. godine života. Adolescenti i odrasli, koji obolijevaju slikom prehlade, ili protrahanog kašlja, postaju izvor infekcije za dojenčad. U nekim razvijenim zemljama preporučuje se docjepljivanje adolescenata (u sklopu docjepljivanja protiv difterije i tetenusa: **tdap** – npr. *Boostrix*TM, *Adacel*TM)

U SAD, kao i u nas, cijepi se IPV-om. Izračunali su da u slučaju prodora divljeg soja (Meksiko) mogu računati s oko 70 slučajeva paralitičke bolesti. Uz OPV godšnje su imali 8-10 slučajeva vakcinalne paralitičke bolesti.

U Hrvatskoj je Hib uveden 2002. g., a 2011. i 2012. g. nije zabilježen više niti jedn hemofilusnog meningitisa (prije 2002. g.: 15-ak slučajeva godišnje).

U Federaciji BiH pojavila se 2010. i 2011. g. epidemija parotitisa (s više od 1800 oboljelih). Većinom mladi ljudi u dobi od 15-28 g. koji nisu bili cijepljeni ili docijepljeni zbog rata.

ZZJ FBiH, <http://www.zzjzbih.ba/2011/04/informacija-o-epidemiji-parotitisa-zausnjaka>

U 54 mlada muškarca koji su dobili orhitis, ostala je azoo- i oligospermija u njih 82%.

Gazibera B, Gojak R, Drnda A, et al. Spermogram part of population with the manifest orchitis during an ongoing epidemic of mumps. *Med Arh.* 2012;66(suppl 1):27-29.