

VIRUSNA CJEPIVA - STANJE U HRVATSKOJ POČETKOM 2005. GODINE

GORAN TEŠOVIĆ*

Virusna su cjepiva sastavni dio obveznoga programa cijepljenja u Hrvatskoj dulje od četiri desetljeća. Program obveznih cijepljenja nije se u posljednjem desetljeću značajnije mijenjao, niti što se vrste, niti što se broja virusnih cjepiva tiče. Posljednja značajna izmjena jest uvođenje cijepljenja adolescenata protiv hepatitisa B 1999. godine. U hrvatskome programu dosta je mjesta za uvođenje promjena, kao što su izdašnija uporaba inaktiviranog cjepiva protiv poliomijelitisa, zamjena postojećeg reaktogenog cjepnog soja mumpsa manje neurovirulentnim sojem i uvođenje univerzalnoga cijepljenja protiv hepatitisa B u dojenačku dob. Potrebno je svakako razmotriti i mogućnost uvođenja novih cjepiva, kao što su cjepivo protiv gripe i vodenih kozica u kalendar obvezne imunizacije.

Deskriptori: VIRUSNA CJEPIVA, CJEPIVO PROTIV HEPATITISA B, CJEPIVO PROTIV POLIOMIJELITISA, CJEPIVO PROTIV MUMPSA

Uvod

Sustavna primjena virusnih cjepiva u drugoj polovici 20. stoljeća uzrokom je potpuno izmijenjenoj slici pobola od akutnih zaraznih bolesti u razvijenoj svijetu. Početak novoga tisućljeća nismo, međutim, dočekali u situaciji koja je priželjkivana. Iako su značajna područja u svijetu danas "polio-free region", eradicacija divljega polija nije u cijelosti postignuta. Eradicacija ospica, od kojih godišnje još uvijek umire oko pola milijuna ljudi, čini se još uvijek dalekim ciljem. Primjena virusnih cjepiva povezana je s velikim brojem pitanja i nedoumica. Nerijetke su zablude kako u širokoj javnosti, tako i dijelu stručnih krugova, vezane uz indikacije i kontraindikacije. Konačno velika su i očekivanja, prvenstveno vezana uz otkriće novih cjepiva, bez obzira radi li se o novim/starim cjepivima, odnosno poboljšanim postojećim cjepivima, ili pak o posve novim virusnim antigenima koji će se koristiti u aktivnoj imunizaciji.

*Klinika za infektivne bolesti
"Dr. Fran Mihaljević" Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. Goran Tešović, dr. med.
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
10000 Zagreb, Mirogojska cesta 8
E-mail: gtesovic@bfm.hr
goran.tesovic@zg.htnet.hr

Republika Hrvatska je zemlja s četrdesetogodišnjim iskustvom u korištenju virusnih cjepiva (1). Prvo virusno cjepivo uvedeno u kalendar obveznoga cijepljenja u Hrvatskoj bilo je živo cjepivo protiv poliomijelitisa, 1961. godine, nakon čega su ubrzo uvedena i cjepiva protiv ospica, rubeole i parotitisa (1). Promatrajući s današnjega gledišta stanje aktivne imunizacije, osobito primjene virusnih cjepiva, u Hrvatskoj u to vrijeme, može se reći da je situacija tada bila usklađena s najsuvremenijim trendovima aktivne imunizacije u svijetu. Činjenica koja je dodatno poboljšavala poziciju Hrvatske bila je posjedovanje vlastite produkcije svih virusnih cjepiva koja su se upotrebljavala u imunopofilaksi (1-5).

Centralizirani sustav provedbe i kontrole nad provedbom cijepljenja, dodatno je pogodovao visokome cjepnom obuhvatu, što je sve rezultiralo značajnom redukcijom pobola i mortaliteta od akutnih virusnih infekcijskih bolesti (1). Tako, početkom devedesetih godina prošloga stoljeća više nije bilo slučajeva poliomijelitisa, a incidencija mumpsa, ospica i rubeole smanjena je za 93%, odnosno 98% (1, 6). Nedvojbeno je, dakle, da je sustavna primjena virusnih cjepiva u Hrvatskoj dovela do značajne redukcije pobola pa i eradicacije bolesti (poliomijelitisa), po čemu je naša zemlja početkom novog tisućljeća, barem što se spomenutih preventabilnih virusnih bolesti tiče, bila u rangu medicinski i gospodarstveno najrazvijenijih zemalja svijeta. Sustavnost primjene virusnih cjepiva i visoki cjepni obuhvat, međutim, nije pratilo i kontinuirano osuvremenjivanje programa aktivne imunizacije. Program je desetljećima, što se vrsta cjepiva, broja virusnih antigena protiv kojih se imunizacija provodi i broja cjepnih doza tiče, ostao posve nepromijenjen (1). Relativno kasno uvedeno je docijepljivanje protiv mumpsa (1996. godine), a još kasnije program je (1999. godine) dopunjen uvođenjem cijepljenja protiv hepatitisa B (7).

Sagledavajući aktualnu situaciju primjene virusnih cjepiva u Hrvatskoj početkom 2005. godine, postojeći se problemi mogu svrstati u četiri grupe:

- aktualnost izbora cjepiva i broja docijepljenja protiv poliomijelitisa;
- neurovirulencija cjepiva protiv ospica, zaušnjaka i rubeole;
- životna dob određena za provođenje cijepljenja protiv hepatitisa B;
- potreba proširenja programa obve-

znog cijepljenja u Hrvatskoj uvođenjem novih virusnih cjepiva, kao što su cjepivo protiv influence i vodenih kozica.

Zaključujući uvodni dio, može se reći kako je program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj u posljednjem desetljeću, doduše, doživio stanovite promjene i poboljšanja i što se virusnih cjepiva tiče, no kako ima mjesta i novim osuvremenjivanjima i poboljšanjima, a sve s ciljem poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite djece i održanja postojećeg stanja visokog cjepnog obuhvata.

Cijepljenje protiv poliomijelitisa

Cijepljenje protiv poliomijelitisa provodi se u Republici Hrvatskoj kontinuirano od 1961. godine, a od samog početka cijepljenja protiv ove bolesti, u uporabi je živo atenuirano cjepivo, koje je najprije proizvedeno u Hrvatskoj, potom u Srbiji, a od početka devedesetih godina prošloga stoljeća uvozi se iz Belgije (1, 2, 6). Nedvojben je doprinos živoga atenuiranog cjepiva protiv poliomijelitisa (eng. oral polio vaccine, OPV) u brzom redukciji pobola od ove bolesti i u Hrvatskoj i u drugim zemljama svijeta koje su OPV uvrstile u svoje obvezne cjepne programe (1, 6, 8). Sustavna primjena OPV-a u cijepljenju djece, ogromnu je većinu svjetske zajednice pretvorila u "polio-free region" (9). U zemljama koje su puno prije Hrvatske uspjele eliminirati infekciju/bolest izazvanu divljim virusom poliomijelitisa, svijest o potrebi prilagodbe programa aktivne imunizacije protiv ove bolesti postoji dulje od desetljeća (10). Eliminacija autohtone bolesti, neurovirulencija OPV-a, i konačno, pojava boljega i dostupnijeg inaktiviranog cjepiva protiv poliomijelitisa (eng. inactivated polio vaccine IPV), glavni su razlozi za razmatranje promjena u kalendaru cijepljenja protiv ove bolesti (11).

Već je ranije istaknuta nedvojbeni uloga OPV-a u redukciji pobola i eradikaciji bolesti, no nedvojbeno je da se primjena ovoga cjepiva povezuje s pojavom postvakcinalnog paralitičkog poliomijelitisa (eng. vaccine-associated paralytic poliomyelitis, VAPP), pojavom novih sojeva poliovirusa nastalih od cjepnih sojeva (eng. vaccine-derived poliovirus,

VDPV) s mogućnošću endemskoga i epidemijskoga širenja unutar populacije i konačno, s porastom učešća imunodeficientnih osoba u populaciji, s mogućnošću dugotrajnog nosilaštva VDPV, čime se povećava opasnost nastanka cjepivom izazvane paralitičke bolesti (11). VAPP odista nije česta bolest (8, 10-12). Procjenjuje se da jedan slučaj VAPP nastane nakon primjene 500000 doza OPV-a (8). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) procjenjuje da se godišnje javi 250 do 500 slučajeva VAPP-a u cijelome svijetu (13). Međutim, ima zemalja u kojima je incidencija VAPP, iz ne posve jasnih razloga značajno viša. Takova je situacija u Mađarskoj, Rumunjskoj i Bjelorusiji te u Indiji, gdje se od 1999. do 2001. godišnje bilježilo od 109 do 181 slučaj VAPP-a (11, 14). Uz odavno poznat problem VAPP, početak novoga tisućljeća donio je i problem VDPV-a (11). Ovi, iz vakcinalnih sojeva nastali sojevi odgovorni su za tri manje epidemije na Karibima, Filipinima i Madagaskaru tijekom 2000., 2001. i 2002. godine, s ukupno 28 oboljelih (11). SZO procjenjuje da se uz postojeću uporabu OPV-a godišnje može očekivati javljanje 10-tak slučajeva paralitičke bolesti izazvane VDPV-om (11, 14).

Konačno valja reći da neke zemlje u svoj imunizacijski program nikada nisu implementirale OPV, ili je pak primjena toga cjepiva bila prigodna i kratkotrajna. Tako je bolest izazvana divljim poliovirusom potpuno eradikirana iz Švedske, Nizozemske i Islanda uporabom samo IPV-a; Finska i Francuska koristili su u svojim imunizacijskim programima gotovo isključivo IPV, a jedina zemlja koja je čitavo vrijeme koristila takozvani sekvencijski program (IPV, potom do cijepljenja OPV-om) bila je Danska (10, 11). Primjer Švedske može se koristiti kao dokaz da u populaciji koja je visoko procijepljena isključivo IPV-om, imunitet stečen takovim cjepivom štiti od importiranja divljeg soja polija; naime, soj unesen u Švedsku za vrijeme posljednje epidemije izazvane divljim polijom u Finskoj 1984. godine, nije uspio etablirati infekciju/bolest u švedskoj populaciji (10). Također, u importirananoj epidemiji koja je pogodila Nizozemsku 1978. godine, paralitička se bolest razvila samo unutar religijske zajednice koja je pret-

hodno odbijala bilo kakovo cijepljenje (10).

Neuroreaktogenost OPV-a s jedne strane, i nedvojbeni imunogeničnost, pa i potencijal eradikacije i zadržavanja stanja eradikacije divljega virusa IPV-om, s druge strane, prouzročili su ponovno uvođenje IPV-a u mnoge imunizacijske programe. Početkom 2004. godine 24 zemlje širom svijeta koristile su u svojim imunizacijskim programima isključivo IPV, a u 10 zemalja koristio se "mješoviti sustav", dakle, sekvencijska primjena IPV-a i OPV-a (15).

Primjena IPV-a u imunizacijskim programima razvijenih zemalja, kao i zemljama koje su postigle eradikaciju divljeg polija, a ne pripadaju tropskome pojasu, danas je preporučena i od SZO (11). Imunogeničnost IPV-a je dokazana, a istovremeno je to cjepivo s minimalnim brojem nuspojava (15). Nakon primjene IPV-a bilježe se tek blage lokalne nuspojave, dok sistemnih nuspojava nema (15).

Hrvatska, zemlja u kojoj je postignuta eradikacija poliomijelitisa sustavnom primjenom OPV-a, dakle, pripada među one zemlje u kojima se postignuto stanje, čini se bez ikakvih strahovanja, može održati daljnjom primjenom IPV-a. Uvođenje jedne doze IPV-a u aktualni program obveznoga cijepljenja u Hrvatskoj, nikako ne može biti dostatno, niti ima stručno-znanstvenoga opravdanja. Iako broj slučajeva VAPP-a u Hrvatskoj nije velik, činjenica je da opasnost od neurovirulencije OPV-a postoji u svakoj populaciji. U situaciji kada je zdravstvena zaštita u našoj zemlji sve dostupnija, intenzivnija uporaba IPV-a, barem u primovakcinaciji, apsolutno je opravdana.

Cijepljenje protiv ospica, zaušnjaka i rubeole

Cijepljenje protiv ospica uvedeno je u program obveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj 1969. godine. Ubrzo je uslijedilo i uvođenje cijepljenja protiv rubeole (1975. godine) te zaušnjaka (1976. godine) (1). Od početka primjene cjepiva protiv ospica, zaušnjaka i rubeole, primjenjuje se cjepivo domaće proizvodnje (1). Cjepni soj ospica, Edmonston-Za-

greb, kao i cjepni soj rubeole, RA 27/3, proizvedeni su na kulturi humanih diploidnih stanica, dok je cjepni soj virusa zaušnjaka proizveden na staničnoj kulturi pilećih fibroblasta (16, 17). Primjena cjepiva protiv ospica, zaušnjaka i rubeole, doveo je u Hrvatskoj gotovo do potpune eradikacije ovih bolesti (1). Procjenjujući redukciju pobola od spomenutih bolesti, Borčić 1998. godine navodi za ospice podatak od 98%, zaušnjake 93%, a za rubeolu 97% (1). Dakako da je za ovakvu redukciju pobola najzaslužniji visoki cjepni obuhvat koji se u razdoblju od 1992. do 1996. godine na nivou države kretao od 93,7% do 96,4%, a tijekom razdoblja od 1999. do 2003. godine kretao se od 92,4% do 94,7% (1, 18). Ovako visok cjepni obuhvat zaslužan je za činjenicu da je 2002. bilo svega 6 oboljelih od ospica, a 2003. tek dva importirana slučaja (19). Pri tome valja naglasiti da niti jedan od spomenutih slučajeva nije i laboratorijski dokazan, pa postoji mogućnost kako se zapravo nije radilo o ospicama. Primjerice, u studiji Ramsaya i sur. koji su proučavali etiologiju morbiliformnoga osipa u visoko procijepljenoj sredini Engleske, niti jedan od 93 bolesnika s morbiliformnim osipom nije imao infekciju virusom morbila ili rubeole (20).

Visoki cjepni obuhvat protiv ospica, zaušnjaka i rubeole ostaje i dalje imperativ u situaciji u kojoj čak i u nekim zemljama iz neposrednog, europskog, okruženja (Njemačka, Italija, Francuska) postoji cirkulacija divljih virusa (21-25). Ovu tvrdnju dodatno potkrepljuje i podatak o manjoj epidemiji ospica koja je krajem 2003. importirana u Hrvatsku i tijekom koje se razboljelo pedesetak necijepljenih ili djelomice cijepljenih osoba (19).

Cjepni obuhvat koji garantira stanje eradikacije ospica, rubeole i eliminacije rubeolarne embriopatije i vrlo nisku incidenciju zaušnjaka, te istovremeno ograničenje importiranih slučajeva bolesti na svega nekoliko ili eventualno nekoliko desetina kontaktnih slučajeva, u Hrvatskoj očito nije problem. Glavni problem povezan s primjenom cjepiva protiv ospica, zaušnjaka i rubeole u Hrvatskoj je reaktogenost domicilno proizvedenoga cjepiva, točnije jedne njegove komponente; cjepnog soja zaušnjaka, L-Zagreb

(26, 27). Reaktogenost ovoga soja ogleda se prvenstveno u njegovoj neurovirulenciji, odnosno sposobnosti uzrokovanja aseptičnoga meningitisa (AM) (26, 27). Na problem reaktogenosti soja L-Zagreb, stručna javnost upozorava niz godina, a osim izvještaja iz Hrvatske, posljednjih su se godina izvještaji u kojima se opisuje visoka incidencija postvakcinalnog AM pojavili i iz drugih zemalja (28, 29). Osnovni nedostatak, međutim, svih kliničkih studija koje su opisivale ovu nuspojavu, kako one Tešovića i sur., tako i studija brazilskih autora, bio je nedostatak virološke potvrde, tj. nedvojbeni dokaz etiologije postvakcinalnog AM (26, 28, 29). Tek je u radu Košutić Gulije i sur. nedvojbeno dokazana etiologija bolesti u 49 bolesnika koji su u razdoblju od početka 1994. do kraja 2001. godine liječeni u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu zbog postvakcinalnog AM (Tablica 1) (27).

Na osnovu rezultata te studije, incidencija AM nakon cijepjenja cjepivom koje sadrži cjepni soj L-Zagreb, procjenjuje se na 3,2 slučaja na 10000 doza (27). Incidencija, kako su je procijenili raniji autori na temelju epidemiološke povezanosti te kliničke i citološke definicije bolesti, kretala se od 0,5 do 9 slučajeva AM na 10000 doza (26, 28, 29).

Uspoređujući ove podatke s podacima o incidenciji AM nakon cijepjenja drugim cjepnim sojevima protiv zaušnjaka, dolazimo do zaključka da je hrvatski soj L-Zagreb, među najreaktogenijima, odnosno neurovirulentnijima (27, 30-32). Stoga, unatoč dokazanoj imunogenosti, i činjenici da prema za sada dostupnim podacima aseptični meningitis nakon cijepjenja sojem L-Zagreb, ne ostavlja trajnih posljedica na oboljeloga, smatramo da je vrijeme zamijeniti ovaj soj manje reaktogenim, a istovremeno visoko imunogenim. Pri tome valja imati na umu da su svi registrirani cjepni sojevi virusa zaušnjaka neurovirulentni, samo što su u nekim nuspojave vezane uz neurovirulenciju značajno rjeđe, kao što je to slučaj kod cjepnog soja Jeryl Lynn i iz njega izvedenoga RIT 4385 (33, 34). Pri tome su spomenuti sojevi dokazano visoko imunogeni, kao što su uostalom i cjepni sojevi virusa ospica i rubeole kombinirani sa sojevima Jeryl Lynn i RIT 4385 u trovaljanim cjepivima registriranim u većini europskih zemalja (35, 36). Pažljivim bi se odabirom zamjenskog cjepiva, dakle, mogla zadržati postojeća povoljna epidemiološka situacija, a da se pri tome značajno smanji broj nuspojave. Da li je prethodno potrebno provesti terensko poredbeno ispitivanje ili ne, čini se da je više pitanje političke volje nego stručno

Tablica 1.
Aseptički meningitis nakon cijepjenja cjepnim sojem zaušnjak L-Zagreb

Table 1
Aseptic meningitis after L-Zagreb mumps strain vaccination in Croatia

Godina	Broj doza*	Broj nedvojbeno dokazanih aseptičnih meningitisa
1994.	17569	2
1995.	18972	5
1996.	17994	3
1997.	21368	9
1998.	23001	3
1999.	11290	8
2000.	9993	10
2001.	32239	9
UKUPNO	152426	49
Broj postvakcinalnih aseptičnih meningitisa na 10000 doza		3,2

*broj doza odnosi se na Zagreb i okolice

i znanstveno opravdan poduhvat. Alternativa bi, dakako, mogla biti i zamjena samo soja L-Zagreb, nekim od postojećih manje reaktogenih sojeva ili pak pokušaj proizvodnje novog autohtonog, ali svakako manje reaktogenog cjepnog soja.

Cijepljenje protiv hepatitisa B

Hrvatska je zemlja koja je relativno kasno (1999. godine) uvela cijepljenje protiv hepatitisa B u program obveznih cijepljenja (37). Odluka je donekle, iako Hrvatska s prevalencijom kroničnog vironoštva od oko 2% ne spada u ovu grupu zemalja, bila i posljedica preporuke Globalnog savjetodavnog tijela SZO (eng. Global advisory group, GAG) koje je još 1992. godine preporučilo svim zemljama s visokom prevalencijom kroničnog vironoštva da do 1997. godine uključe cijepljenje protiv hepatitisa B u svoj nacionalni program (38, 39). Pristup cijepljenju protiv hepatitisa B nije promijenjen od uvođenja cijepljenja u obvezni program pa se tako i u programu za 2005. godinu obvezno cijepljenje planira za učenike 6-ih razreda osnovnih škola, dakle osoba s navršениh 12 godina života (40).

Primarni ciljevi cijepljenja protiv hepatitisa B su smanjenje broja kronično inficiranih u populaciji i prevalencija nastanka kronične jetrene bolesti prouzročene virusom hepatitisa B, dok je sekundarni cilj cijepljenja prevencija akutnoga hepatitisa B (41). Cjepivo protiv hepatitisa B je mrtvo virusno cjepivo proizvedeno rekombinantnom DNK tehnologijom i spada među najmanje reaktogena virusna cjepiva (41). Uspješno se primjenjuje i u preekspozicijskoj i postekspozicijskoj profilaksi, a za primjenu cjepiva ne postoje kontraindikacije (41). Iskustvo primjene cjepiva protiv hepatitisa B sada je već dulje od dva desetljeća i tijekom primjene ovoga cjepiva dolazilo je do značajnih promjena i u programima obveznih cijepljenja drugih zemalja. Tako je u Sjedinjenim Državama primjena cjepiva započela 1982. godine, a cjepivo se tada preporučivalo samo pripadnicima rizičnih skupina. 1988. godine cijepljenje je uvedeno u postupnik prevencije vertikalne transmisije hepatitis B infekcije, a

1992. godine otpočelo se s univerzalnim cijepljenjem sve dojenčadi (41).

I u Europi je značajan broj zemalja uveo univerzalno cijepljenje protiv hepatitisa B u drugoj polovici devedesetih godina 20. stoljeća, a krajem 2002. godine cijepljenje protiv hepatitisa B bilo je sastavni dio obveznoga programa u 41 europskoj zemlji (42, 43). Većina europskih zemalja koje su cijepljenje protiv hepatitisa B uvele devedesetih godina počela je s cijepljenjem adolescenata (42). Francuska i Italija bile su tada jedine zemlje u Europi koje su otpočele cijepljenjem dojenčadi uz istovremeno cijepljenje adolescenata (42). Kroz idućih nekoliko godina većina je zemalja univerzalno cijepljenje protiv hepatitisa B pomaknula u dojenačku dob (43). Ispravnost ovakve doktrine izvrsno ilustrira primjer Tajvana, zemlje s visokom incidencijom kroničnoga vironoštva i kronične jetrene bolesti prouzročene virusom hepatitisa B, u kojemu je cijepljenjem smanjena incidencija kroničnog vironoštva s 10% na manje od 1%, a broj hepatocelularnih karcinoma u djece smanjen je za 75% (44, 45). Očito je, dakle, da je cijepljenje dojenčadi od iznimne javnozdravstvene važnosti, i da se samo na taj način značajno može reducirati kronično vironoštvo i incidencija kronične jetrene bolesti izazvani virusom hepatitisa B (42, 44-46). Stoga ne vidimo zapreka da se i aktualni program obveznih cijepljenja u Republici Hrvatskoj prilagodi iskustvima drugih zemalja i da se uvede cijepljenje protiv hepatitisa B za svu dojenčad (47).

Uvođenje novih virusnih cjepiva u program

Provedbeni program obveznih cijepljenja u Republici Hrvatskoj za 2005. predviđa cijepljenje sa 7 virusnih antigena (40). Provodi se, dakle, cijepljenje protiv poliomijelitisa (3 tipa virusa), ospica, zaušnjaka, rubeole i hepatitisa B (40). Cijepljenje protiv vodenih kozica, gripe ili pak hepatitisa A, programom cijepljenja za djecu u Hrvatskoj nije predviđeno. Neke su zemlje posljednjih godina u svoj program obveznih cijepljenja implementirale cjepiva protiv spomenutih bolesti, a značajno je veći broj onih zemalja koje za uvrštavanje nekih ili svih spomenutih

cjepiva vrše pripreme (48-54).

Iako je cjepivo protiv vodenih kozica razvijeno još početkom sedamdesetih godina prošlog stoljeća, a rezultati terenskih ispitivanja provedenih u Japanu i Južnoj Koreji potvrdili su njegovu imunogenost, zaštitnu vrijednost, i istovremeno nisku reaktogenost, bilo je potrebno više od desetljeća da ga prva zemlja (Japan, 1986.) uvede u rutinsku primjenu (55). Početak novoga milenija donio je i novi zamah u aktivnoj imunizaciji protiv vodenih kozica, a jedan od najznačajnijih trenutaka je svakako implementiranje ovoga cjepiva u program obveznih imunizacija u Sjedinjenim Državama 2000. godine (48). Situacija u Europi krajem 2004. godine značajno je drugačija i za sada samo jedna europska zemlja (Finska) provodi obvezno cijepljenje sve djece starije od 12 mjeseci, kao i adolescenata kod kojih ne postoji podatak o preboljenju bolesti (54). Neke su druge europske zemlje (Njemačka, Italija) otpočele cijepljenje svih adolescenata kod kojih ne postoji podatak o preboljenju vodenih kozica, dok se primjerice u Švedskoj cijepuju seronegativna djeca starija od 12 godina (Tablica 2.) (54).

Zanimljivo je da još uvijek postoje zemlje članice Europske unije u kojima cjepivo protiv vodenih kozica nije niti registrirano, kao što su Portugal i Nizozemska (54). Glavni razlozi za relativno slabu zastupljenost cjepiva protiv vodenih kozica u imunizacijskim programima europskih zemalja jesu:

- percepcija da je bolest blaga i da ne postoji potreba za imunoprofilaksom;
- nepostojanje nedvojbenih podataka o trajnosti imunosti potaknute cijepljenjem;
- bojazan da će uvođenje cijepljenja djece pomjeriti pobol od vodenih kozica u starije dobne skupine, čime će se povećati broj komplikacija bolesti pa prema tome i ukupni troškovi liječenja (55).

Vodene kozice doista su u većine djece blaga bolest, a komplikacije, bilo primarne ili sekundarne javljaju se u 2 do 5% oboljelih (54). Pri tome su bakte-

Tablica 2.
Preporuke za cijepljenje protiv vodenih kozica u nekim europskim zemljama

Table 2
Current varicella vaccination recommendations in different European countries

Zemlja	Preporuka
Austrija	Rizične skupine (seronegativne žene generativne dobi, seronegativni zdravstveni djelatnici i djelatnici u obrazovnim ustanovama, djeca sa stanjem/bolešću visokog rizika, seronegativni članovi kućanstva djece s visokim rizikom)
Belgija	Bolesnici visoga rizika
Finska	Sva djeca starija od 12 mjeseci i adolescenti koji nisu preboljeli vodene kozice
Francuska	Imunokompromitirani bolesnici
Hrvatska	Nema
Italija	Različite (samo rizični pacijenti do sva djeca starija od 12 mjeseci) ovisno o pokrajini
Nizozemska	Nema
Njemačka	Adolescenti koji nisu preboljeli vodene kozice Žene generativne dobi Seronegativni zdravstveni djelatnici Bolesnici visokog rizika i njihovi ukućani
Slovenija	Rizične skupine (slično kao Austrija)
Španjolska	Nema
Velika Britanija	Nema

rijske superinfekcije najčešće, dok su komplikacije od strane središnjega živčanog sustava najrjeđe (54). Smrtnost od vodenih kozica je niska i autori iz Velike Britanije procjenjuju da iznosi 9 umrlih na 100000 oboljelih (56). Većinu umrlih (81%) čine odrasle osobe, uglavnom starije od 25 godina (56). Uspoređujući novije podatke s onima s kraja šezdesetih godina prošlog stoljeća, isti autori zamjećuju stalan porast udjela odraslih osoba među umrlima od vodenih kozica: od 48% 1967. godine, preko 64% za razdoblje od 1978. do 1985., do aktualnih 81% (56). Smrtnost među djecom vrlo je niska i u desetgodišnjem razdoblju u Francuskoj iznosila je 7 na 1 milijun oboljelih (57). Kanadski autori, pak, naglašavaju kako su vodene kozice teška bolest, često praćena komplikacijama, potrebom za liječenjem u jedinicama intenzivne medicine i konačno s mogućim smrtnim ishodom uglavnom u djece s kroničnim bolestima (58).

Što se pak bojazni o trajanju imunosti potaknute cijepljenjem protiv vodenih kozica tiče, postojeći podaci govore u

prilog dugotrajnoj specifičnoj imunosti (54). Asano i suradnici u 26 osoba cijepljenih protiv vodenih kozica jednom dozom cjepiva u djetinjstvu, 20 godina nakon vakcinacije u 100% slučajeva nalaze prisutna specifična protutijela kao i specifičnu staničnu imunost (59). Slične podatke, na osnovu kliničke učinkovitosti cjepiva iznose i Ampofo i suradnici za osobe koje su cijepljene u odrasloj dobi, a praćene su 21 godinu (60).

Konačno, možda najveća bojazan koja priječi uvođenje cjepiva protiv vodenih kozica jest da bi cijepljenje djece moglo pomaknuti pobol od vodenih kozica u starije dobne skupine koje su sklonije primarnim komplikacijama bolesti. Osnovno pitanje vezano uz ovaj problem jest koliki bi morao biti cjepni obuhvat kod cijepljenja djece da se ovakva hipotetska situacija ne dogodi. Za sada na ovo pitanje nema na iskustvu baziranoga odgovora (54). Matematički model razvijen u Sjedinjenim Državama predviđa da, bez obzira da li planirani cjepni obuhvat iznosi 50%, 70% ili čak 97%, cijepljenje djece ne bi trebalo povećati broj

oboljelih u dobnoj skupini starijoj od 30 godina (61). Dakako da teoretski model ne može sa sigurnošću predvidjeti razvoj događaja u budućnosti, no rješenje koje se logično nameće, i koje se za sada preporučuje u imunizacijskome programu u Sjedinjenim Državama i Finskoj jest cijepljenje svih adolescenata koji nisu preboljeli bolest (54).

Analizirajući sve iznesene činjenice, možemo ustvrditi kako je cijepljenje protiv vodenih kozica učinkovito i pruža dugotrajnu zaštitu. Ne postoji jedinstven stav o tome kada treba cijepiti protiv vodenih kozica i da li je cijepljenje sve zdrave djece koja su navršila 12 mjeseci života najispravnije rješenje. Stoga, sukladno konsenzusu Europske radne grupe za vodene kozice (eng. European Working Group on Varicella, EuroVar) iz 2004. godine, možemo uvođenje cijepljenja protiv vodenih kozica i u hrvatski program obveznoga cijepljenja preporučiti, pri čemu se cijepljenje može uvesti za svu zdravu djecu s istovremenim cijepljenjem neimunih adolescenata, ali isto tako cijepiti se mogu samo neimuni adolescenti i pripadnici određenih rizičnih skupina (54). Konačna odluka ovisi, dakle, o aktualnim lokalnim mogućnostima i potrebno ju je donijeti nakon sveobuhvatne rasprave provedene u nekoliko medicinskih struka (epidemiolozi, pedijatri, infektolozi, internisti...).

Općeprihvaćena činjenica da je gripa (influenca) u dječjoj dobi blaga bolest rijetko praćena komplikacijama značajno je doprinio stavu da je to bolest koju u djece nije potrebno prevenirati aktivnom imunizacijom (49). Cijepljenje protiv gripe preporučivalo se tek djeci s kroničnim stanjima/bolestima (50). Zdrava djeca, a osobito ona mlađa od dvije godine nisu smatrana populacijom koju bi iz bilo kojega razloga valjalo cijepiti protiv gripe (50). Posljednjih je, međutim, godina u nekoliko studija pokazano kako je gripa i u prethodno zdrave djece, a osobito u one mlađe od 2 godine, značajan razlog za korištenje usluga primarne zdravstvene zaštite u zimskim mjesecima, povećanu potrošnju antibiotika i povećan broj hospitalizacija (50, 62). Analizirajući rizične čimbenike za hospitalizaciju zbog influence u djece, Quach i sur. pronašli su da 70% djece koja se hospitaliziraju

zbog gripe ili njezinih komplikacija ne pripadaju rizičnim skupinama, dakle nemaju nikakvu kroničnu bolest (63). Zbog gripe i njezinih komplikacija najčešće se hospitaliziraju djeca mlađa od dvije godine, ona čine 70% sve hospitalizirane djece (63). Značajan podatak je i da djeca oboljela od influence izlučuju značajno veće količine virusa nego odrasli, a izlučivanje virusa je i dugotrajnije nego u odraslih, pa tako predstavljaju značajan izvor za daljnji rasap infekcije u populaciji (50). Ovu tvrdnju dodatno potkrepljuju podaci iz Japana gdje je postojalo dvadesetogodišnje iskustvo cijepljenja školske djece protiv gripe u školske djece (49). Cijepljenjem školske djece preventiralo se 37000 do 49000 smrti među odraslima i starijim ljudima godišnje (64). Svi ovi podaci bacaju novo svjetlo na problem primjene cjepiva protiv influence u dječjoj dobi.

U djece se, kao i u odraslih, za cijepljenje protiv gripe primjenjuje trovaljano inaktivirano cjepivo (engl. trivalent inactivated influenza vaccine, TIV) (65). Nedavno je u Sjedinjenim Državama registrirano i trovaljano živo, hladnoćom prilagođeno cjepivo (engl. trivalent cold-adapted, live attenuated influenza vaccine, T-CAIV) koje se primjenjuje intranasalno (49). T-CAIV za sada nije registrirano niti u jednoj europskoj zemlji (49). TIV koji su aktualno u uporabi u svim europskim zemljama i Sjedinjenim Državama sadrže dva podtipa virusa influence A (H1N1 i H3N2) te virus influence B (49, 65). Virus koji se koristi za izradu cjepiva protiv influence uzgojeni su na embrioniranim kokošjim jajima (65). Sva cjepiva koja su registrirana za uporabu u pedijatrijskoj populaciji spadaju u tzv. split ili subunit cjepiva, dakle cjepiva u kojima su virusni antigeni razbijeni na manje čestice (49). Imunogenost TIV ovisi o dobi cijepljenika i serokonverzija nakon cijepljenja najviša je među adolescentima (70 do 100%) (49). Zaštitna vrijednost cjepiva obično se kreće oko 70% do 80%, iako, ovisno o podudarnosti cjepnih sojeva sa sojevima u cirkulaciji, može iznositi od 50% do 95% (65). Podnošljivost cjepiva je dobra, a nuspojave su obično u obliku lokane bolnosti na mjestu aplikacije cjepiva i blago povišene tjelesne temperature, a javljaju se u

oko 10% cijepljenih (65). Poseban oprez potreban je samo kod djece s preosjetljivošću na proteine jaja, pa je ovu djecu najbolje ne cijepiti (65).

Konačno može se reći da je cijepljenje protiv gripe u dječjoj dobi opravdana javnozdravstvena akcija koja ima svoje direktne učinke smanjujući pobol od gripe u djece i indirektne, smanjujući rasap infekcije na druge dobne skupine. Cjepivo je učinkovito i nisko reaktogeno, a kontraindikacije za njegovu primjenu vrlo uske. Ne postoji, dakle, zapreka da se cijepljenje protiv gripe provodi i u dječjoj dobi. Osobito je značajno cijepiti djecu u koje su komplikacije koje uzrokuju hospitalizaciju najčešće, a to su djeca mlađa od dvije godine. Kako je cjepivo registrirano za djecu stariju od 6 mjeseci, to se, dakle, preporuča cijepiti svu djecu stariju od 6 mjeseci, a mlađu od dvije godine (65). Pri tome, dakako, valja cijepiti i svu djecu s kroničnim bolestima, bez obzira na njihovu dob, a preporučljivo je cijepiti i onu djecu koja su sklona učestalim upalama srednjega uha, te zdravu djecu koja pohađaju dječje vrtiće i školsku djecu (49, 65).

Zaključak

Postoje brojna mjesta u Programu obveznih cijepljenja u Republici Hrvatskoj na kojima se mogu učiniti izmjene u cilju osuvremenjivanja i poboljšanja aktualnoga imunizacijskog programa. Neke od najznačajnijih izmjena i dopuna tiču se virusnih cjepiva. Zastupanje veće uporabe inaktiviranoga cjepiva protiv poliomielitisa, upotreba manje reaktogenih, a jednako imunogenih cjepnih sojeva te promocija cijepljenja protiv gripe značajni su zadaci za sve one koji se zalažu za unapređenje aktualnoga programa. Uvođenje cijepljenja protiv vodenih kozica svakako je značajna javnozdravstvena mjera, koja, međutim, iziskuje konsenzus mnogih struka i stručnih društava. U zemlji kao što je Hrvatska imperativ se u ovome času čini zaštita od vodenih kozica za adolescente i starije seronegativne osobe kao i za pripadnike rizičnih skupina koje treba posve jasno definirati.

LITERATURA

1. Borčić B, Dobrovšak-Šourek V. Utjecaj obveznog cijepljenja na pobol od određenih zaraznih bolesti. *Paediatr Croat* 1998; 42 (Supl 1): 1-3.
2. Ikić D, Manhalter T, Hrabar A, Jančikić B, Juzbašić M, Lulić V, Turner V. Vaccination against poliomyelitis with live poliovaccine prepared in MKTC and HDC in SR Croatia. *Proc Symp Hum Diploid Cells. Yug Acad Sci Arts, Zagreb, 23-24th Sept. 1970*; 93-103.
3. Ikić D, Weisz-Maleček R, Čuk D, Hećimović M, Manhalter T. Rubella vaccines HPV-77 and RA/23 prepared in human diploid cells; production and field trial. *Proc Symp Hum Diploid Cells. Yug Acad Sci Arts, Zagreb, 23-24th Sept. 1970*; 157-69.
4. Ikić D, Juzbašić M, Beck M, Hrabar A, Čimbur-Schreiber T. Procedure of attenuation of Edmonston-Zagreb measles virus. *Proc Symp Hum Diploid Cells. Yug Acad Sci Arts, Zagreb, 23-24th Sept. 1970*; 113-20.
5. Ikić D, et al. Terensko ispitivanje miješanih i simultano primijenjenih virusnih i bakterijskih cjepiva; Ispitivanje imunog odgovora. *Rad Imunol Zav* 1972; 15: 23-36.
6. Borčić B, Kružić V, Dobrovšak-Šourek V. Poliomielitisa u Hrvatskoj: 10 godina od zadnje epidemije ili dokle smo stigli s eradikacijom. *Paediatr Croat* 1993; 37: 109-13.
7. Pravilnik o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse te osobama koje se podvrgavaju toj obvezi. *Narodne novine* 1999; 62.
8. Strebel PM, et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 568-79.
9. Katz SL. IPV/OPV in the era of polio elimination. *Vaccines: Children & Practice* 2004; 7 (1): 2-3.
10. Beale AJ. Polio vaccines: time for a change in immunisation policy? *Lancet* 1990; 335: 839-42.
11. Sutter RW. OPV and/or IPV for routine immunization: recent trends. *Vaccines: Children & Practice* 2004; 7 (1): 14-6.
12. Tešović G, Božinović D, Vokić Ž, Knezović I, Vukelić D, Kružić V. Vaccine associated paralytic poliomyelitis in a hypogammaglobulinemic child. *Neurol Croat* 1996; 45 (1): 23-8.
13. World Health Organization. Report of the interim meeting of the Technical Consultative Group (TCG) on the global eradication of poliomyelitis, Geneva, 13-14 November 2002. Geneva: WHO, 2003.
14. Kohler KA, Banerjee K, Sutter RW. Further clarity on vaccine-associated paralytic polio in India. *Bull WHO* 2002; 80: 987.

15. Sutter RW, Kew OM, Cochi SL. Poliovirus vaccine-live. U: Plotkin S, Orenstein W (eds). *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia:WB Saunders, 2003; 651-705.
16. Beck M, et al. Mumps vaccine L-Zagreb, prepared in chick fibroblasts: I. Production and field trials. *J Biol Stand* 1989; 17: 85-90.
17. Mažuran R. Thirty-five years experience with the measles vaccine containing Edmonston-Zagreb strain: Vaccine strain analysis and immunogenicity. 3rd World Congress on Vaccines and Immunisation, Opatija, Croatia, June 4-9, Abstract Book, 2002; 2-6.
18. Epidemiološki vjesnik br. 4/2004.
19. Epidemiološki vjesnik br. 1/2004.
20. Ramsay M, et al. Causes of morbilliform rash in a highly immunised English population. *Arch Dis Child* 2002; 87 (3): 202-6.
21. Zucs AP, Crispin A, Eckl E, Weitkunat R, Schlipkoter U. Risk factors for undervaccination against measles in a large sample of preschool children from rural Bavaria. *Infection* 2004; 32 (3): 127-33.
22. Tischer A, Siedler A, Santibanez S, Gruber A, Rasch G. Are measles still a problem in Germany? Results of a nation-wide laboratory-based sentinel. *Monat Kinderheilk* 2002; 150: 1077.
23. Gabutti G, Rota MC, Salmaso S, Bruzzone BM, Bella A, Crovari P. Epidemiology of measles, mumps and rubella in Italy. *Epidemiol Infect* 2002; 129 (3): 543-50.
24. Atti MLCD, et al. Pediatric sentinel surveillance of vaccine-preventable diseases in Italy. *Ped Infect Dis J* 2002; 21 (89): 763-8.
25. Chauvin P, Valleron AJ. Persistence of susceptibility to measles in France despite routine immunization. A cohort analysis. *Am J Pub Health* 1999; 89: 79-81.
26. Tešović G, Begovac J, Baće A. Aseptic meningitis after measles, mumps and rubella vaccine. *Lancet* 1993; 341: 1541.
27. Košutić Gulija T, Šantak M, Kružić V, Tešović G, Forčić D, Zgorelec R, Mažuran R. Aseptic meningitis after routine vaccination with MMR vaccine using L-Zagreb mumps strain. 3rd World Congress on Vaccines and Immunization, Opatija, Croatia, June 4-9, Abstract Book, 2002; 14.
28. Marcos da Silveira C, Kmetzsch CI, Mohrdieck R, Sperb AF, Prevots DR. The risk of aseptic meningitis associated with the Leningrad-Zagreb mumps vaccine strain following mass vaccination with measles-mumps-rubella vaccine, Rio Grande do Sul, Brazil, 1997. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 978-82.
29. Souza da Cunha S, Rodrigues LC, Baretto ML, Dourado I. Outbreak of aseptic meningitis and mumps after mass vaccination with MMR vaccine using Leningrad-Zagreb mumps strain. *Vaccine* 2002; 20: 1106-12.
30. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine: a global review. *Bulletin WHO* 1999; 77 (1): 3-14.
31. Odiseev H, Gacheva N. Vaccinoprophylaxis of mumps using mumps vaccine, strain Sofia 6, in Bulgaria. *Vaccine* 1994; 12: 1251-4.
32. Ki M, Park T, Yi SG, Oh JK, Choi BY. Risk analysis of aseptic meningitis after measles-mumps-rubella vaccination in Korean children by using a case-crossover design. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 158-65.
33. Mäkelä A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2002; 110: 957-63.
34. Usonis V, Bakasenas V, Kaufhold A, Chitour K, Clemens R. Reactogenicity and immunogenicity of a new live attenuated combined measles, mumps and rubella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 42-8.
35. Peltola H, Heinonen OP, Valle M, et al. The elimination of indigenous measles, mumps and rubella from Finland by a 12 year two-dose vaccination programme. *N Eng J Med* 1994; 331: 1397-402.
36. Gothefors L, Bergström E, Bäckman M. Immunogenicity and reactogenicity of a new measles, mumps and rubella vaccine when administered as a second dose at 12 years of age. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 545-9.
37. Program obveznog cijepljenja protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, ospica, zaušnjaka, rubeole, tuberkuloze i hepatitisa B u 1999. godini. Ministarstvo zdravstva, Zagreb 1998.
38. Hepatitis B vaccine. U: Plotkin S, Orenstein W (eds). *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia:WB Saunders, 2003; 651-705.
39. Vucelić B, Hrستیć I. Virusni hepatitis. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur. *Interna medicina*, 3. izd. Zagreb, : Naklada Ljevak, 2003; 924-33.
40. Provedbeni program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, ospica, zaušnjaka, rubeole, tuberkuloze, hepatitisa B i bolesti izazvanih s *Haemophilus influenzae* tipa B u 2005. godini. Ministarstvo zdravstva, Zagreb 2004.
41. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. U: Pickering LK, ur. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics: 318-36.
42. Van Damme P, Verwimp G. From Cannes 1993 to the present. *Vaccine* 1998; 16 (Supl S): 3-6.
43. Van Damme P. Worldwide control and prevention of hepatitis B through vaccination. 3rd World Congress on Vaccines and Immunization, Opatija, Croatia, June 4-9, Abstract Book, 2002; 1.
44. Chan CY, Lee SD, Lo KJ. Legend of hepatitis B vaccination: The Taiwan experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 121-6.
45. Chang MH. Decreasing incidence in hepatocellular carcinoma among children following universal hepatitis B immunization. *Liv Internat* 2003; 23: 309-14.
46. Merle P, Trepo C. Hepatitis B immunization in children. *Arch Pediatr* 1998; 5: 326-32.
47. Tešović G. Active immunization at the beginning of the 21st century. 4th Croatian Congress on infectious disease, Opatija, Croatia, October 2-6, Abstract Book, 2004; 92.
48. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. U: Pickering LK, ur. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics: 7-52.
49. Principi N, Esposito S. Are we ready for universal influenza vaccination in paediatrics? *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 75-83.
50. Principi N, Esposito S, Marchisio P, Gasparini R, Crovari P. Socioeconomic impact of influenza in healthy children and their families. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 207-10.
51. Zamir C, Rishpon S, Zamir D, Leventhal A, Rimon N, Ben-Porath E. Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 185-7.
52. MacIntyre CR, Burgess MA, Hull B, MyIntyre PB. Hepatitis A vaccination options for Australia. *J Pediatr Child Health* 2003; 39: 83-7.
53. Rentier B, Gershon AA. Consensus: Varicella vaccination of healthy children - A challenge for Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 379-89.
54. Coudeville L, Brunot A, Giaquinto C, Lucioni C, Dervaux B. Varicella vaccination in Italy - An economic evaluation of different scenarios. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 839-55.
55. Clements DA. Varicella vaccination in children. *Biodrugs* 2000; 14: 49-60.
56. Rawson H, Crampin A, Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995. - 7: analysis of routine mortality data. *BMJ* 2001; 323: 1091-3.
57. Boelle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 599-606.
58. Law B, MacDonald N, Halperin S, et al. The Immunization Monitoring Program Active (IMPACT) prospective five year study of Canadian children hospitalized for chickenpox or an associated complication. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1053-9.

59. Asano Y, Suga Y, Yoshikava T, et al. Experience and reason: twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics* 1994; 94: 524-6.
60. Ampofo K, Saiman L, LaRussa P, Steinberg S, Annunziato P, Gershon A. Persistence of immunity to live attenuated varicella vaccine in healthy adults. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 774-9.
61. Halloran ME, Cochi SL, Lieu TA, Wharton M, Fehrs L. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 81-104.
62. Neuzil KM, Hohlbein C, Zhu Y. Illness among schoolchildren during influenza season. Effect on school absenteeism, parental absenteeism from work and secondary illness in families. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 986-91.
63. Quach C, Piché-Walker L, Platt R, Moore D. Risk factors associated with severe influenza infections in childhood: Implications for a vaccine strategy. *Pediatrics* 2003; 112: 197-201.
64. Reichert TA, Sugaya N, Fedson FS, Glezen WP, Simonsen I, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001; 344: 889-96.
65. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. U: Pickering LK, ur. Red Book: 2003 Report of the Committee on infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics: 382-91.

Summary

VIRAL VACCINES - SITUATION IN CROATIA AT THE BEGINNING OF 2005

G. Tešović

Oral polio vaccine was the first viral vaccine introduced into Croatian immunization schedule more than forty years ago. Obligatory childhood immunization programme in Croatia did not suffer significant changes in the last decade. The last significant change was implementation of hepatitis B vaccine into immunization programme in 1999. Croatian vaccination programme offers plenty of possibilities for new initiatives and improvements. Currently available oral polio vaccine should be replaced by inactivated vaccine. Reactogenic mumps L-Zagreb strain should be withdrawn and less reactogenic strain introduced into the programme. We also advocate universal vaccination against hepatitis B for all infants in Croatia, as well as introduction of new vaccines into the vaccination schedule like influenza and varicella vaccines.

Descriptors: VIRAL VACCINES, HEPATITIS B VACCINATION, POLIO VACCINATION, MUMPS VACCINATION