

## KONTROVERZE U CIJEPLJENJU

DARKO RICHTER\*

Aktivna imunizacija ima kontraindikacije i nuspojave kao i svaka druga medicinska intervencija. Univerzalno cijepljenje skopčano je bilo s obveznom primjenom, bilo sa snažnom preporukom iza koje stoje različite indirektno mjere kojima se osigurava obuhvat. To je dovelo do širenja sumnjičavosti u cijepljenje i antivakcinacijskog raspoloženja. Kako bi odgovorili na ovaj izazov, pedijatri i drugi liječnici primarne zaštite moraju biti u prvim redovima edukacije i obavještanja stanovništva o strategiji vakcinacijskih intervencija, kako bi se postigao najveći mogući stupanj vakcinalne zaštite djece, a istodobno izbjegle komplikacije. Iznosimo najprije opće pojmove o nuspojavama i komplikacijama aktivne imunizacije, a u nastavku raspravljamo o specifičnim rizičnim čimbenicima u sklopu cijepjenja: alergijama, nedonošenosti, imunosupresiji i poremećajima središnjeg živčanog sustava. Na kraju iznosimo problematiku povezanosti autizma, Crohnove bolesti, multiple skleroze i sindroma iznenadne smrti dojenčeta s cijepljenjem.

Deskriptori: AKTIVNA IMUNIZACIJA, DIJETE, NUSPOJAVE, KONTRAIKACIJE, ALERGIJE, NEDONOŠENOST, NEUROLOŠKI POREMEĆAJ, IMUNOSUPRESIJA, AUTIZAM, CROHNOVA BOLEST, MULTIPLA SKLEROZA, SINDROM IZHENADNE SMRTI DOJENČETA

## UVOD

Cijepjenje ne izgleda kontroverzno kada se cijepi pojedinac po vlastitom pristanku. Kada cijepjenje postane masovno i, osim toga, zakonom propisano ili preporučeno, javljaju se određene nedoumice i otpori koji predstavljaju pogodno tlo za bujanje antivakcinacijskog raspoloženja. Mnoge kontroverze oko cijepjenja nastaju u svezi s potrebom da se cijepljenjem zaštite i djeca s kroničnim bolestima pa se postavlja pitanje da li je rizik od cijepjenja djeteta s određenom kroničnom bolesti manji od rizika prirodne infekcije. Rizici koji se pri tome spominju su: pogoršanje osnovne bolesti, zaštitnost cijepjenja na terenu kronične bolesti i često imunosupresivne terapije te, uopće mogućnost (rizik) da neka bolest nastane u prethodno zdravog djeteta upravo zbog cijepjenja.

\*Klinički bolnički centar Zagreb  
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:  
Prim. dr. sc. Darko Richter  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Klinika za pedijatriju  
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12  
E-mail: darkorichter@hotmail.com

OSNOVNI POJMOVI: NUSPOJAVE I  
KONTRAIKACIJE

Svaka medicinska intervencija, dijagnostička, terapijska ili preventivna, ima svoje nuspojave i kontraindikacije.

Cijepjenje je u visokom postotku opterećeno nuspojavama, makar su one najvećim dijelom blage te nerijetko (ne uvijek) patogenetski razumljive i očekivane (1-4). Međutim, kako je masovnost prirodni dio dobrobiti ove intervencije, javlja se težnja da se cijepljenju pripisuje i različiti drugi koincidentni neželjeni događaji ili rizici.

Nuspojava jest svaka štetna i neželjena reakcija na cjepivo (ili bilo koji lijek) koji je primijenjen u propisanoj dozi i na ispravan način. Nuspojave su povezane s osobitostima organizma koji prima cjepivo, a nisu unaprijed klinički primjetljive. Javljaju se s određenom učestalošću: vrlo česte ( $\geq 10\%$ ), česte ( $< 10\%$ ), rijetke ( $< 1\%$ ) i vrlo rijetke ( $< 1\%$ ). Nuspojave cijepjenja mogu se razvrstati u tri skupine:

Reaktogenost jest opće svojstvo cjepiva da izazove nuspojavu koja nije strogo vezana za vrstu antigena u cjepivu.

Ona može biti posljedica lokalne traume i infekcije (igla), alergije (jaje, neomicin) i toksičnosti (konzervansi u cjepivu). Najčešće se radi o lokalnoj upalnoj reakciji koja nastaje kao odgovor na uneseni strani antigen (*tumor* - oteklina, *dolor* - bolnost, *rubor* - crvenilo, *calor* - toplina i *functio laesa* - ograničena funkcija) i/ili općoj reakciji koja se uglavnom sastoji u povišenju tjelesne temperature s ili bez osjećaja umora i malaksalosti. Nespecifična reaktogenost javlja se unutar 48 sati po cijepljenju.

Specifično-uzročne nuspojave povezane su na poznati način s antigenskim sastavom cjepiva, kao npr.: atenuirana slika parotitisa nakon cijepjenja protiv zaušnjaka, prolazna trombocitopenija uz cijepljenje protiv ospica i crljenke (rubele), Guillain-Barré-ov sindrom zbog hiperimunizacije toksoidom tetanusa, vakcinalni paralitički poliomijelitis.

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 cijepjenja protiv hripavca.

Tablica 1.  
Nuspojave najčešćih cijepjenja (1-5)

Table 1  
Adverse events of common vaccines (1-5)

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

Kratice: D = toksoid difterije u punoj dozi; d = toksoid difterije u smanjenoj dozi; T = toksoid tetanusa; Pa = nestanično (acelularno) cjepivo protiv hripavca; Pa2 = dvokomponentno, Pa3 = trokomponentno, Pa5 = peterokomponentno; OPV = atenuirano oralno polio cjepivo; IPV = inaktivirano polio cjepivo; MPR = atenuirano cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubeole; Hib = konjugirano cjepivo protiv Haemophilus influenzae tipa B; HBV = rekombinantno proteinsko cjepivo protiv hepatitisa B.

Abbreviations: D = diphtheria toxoid, full strength; d = diphtheria toxoid, reduced strength; T = tetanus toxoid; Pa = acellular pertussis vaccine; Pa2 = 2-component, Pa3 = 3-component, Pa5 = 5-component; OPV = oral polio vaccine; IPV = inactivated polio vaccine; MPR = measles, mumps, rubella vaccine; Hib = conjugated vaccine against Haemophilus influenzae type b; HBV = recombinant vaccine against hepatitis B.

Specifično-uzročne nuspojave i vremenski vezane nuspojave mogu se javiti unutar par minuta (hipotonično-hiporesponsivna epizoda kod cijepjenja protiv hripavca) pa do 6 tjedana od cijepjenja

(Guillain-Barréov sindrom nakon cijepjenja protiv tetanusa).

Kontraindikacija jest jedna ili sklop klinički vidljivih ili poznatih okolnosti

zbog kojih su određeni terapijski ili dijagnostički postupci nepoželjni (kontraindicirani) jer bi pogoršali stanje bolesnika ili ga ugrozili.

Tablica 2.  
Stvarne i nepostojeće kontraindikacije kod najčešćih cijepljenja (1-5)

Table 2  
True and non-existent contraindications of common vaccinations (1-5)

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

Kratice / Abbreviations: see Table 1

Kontraindikacije za cijepljenje su *opće* i *posebne*. *Opće* vrijede za sva cjepiva ili pojedine skupine cjepiva (npr. imunodeficijencija kao 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*. Prave kontraindikacije sažete su prikazane u tablici 1. Istinske *opće kontraindikacije* za primjenu cjepiva su anafilaksija na sastojke cjepiva, tekuća srednje teška ili teška interkurentna bo-

lest (bez obzira na prisutnost vrućice) te imunodeficientno stanje u slučaju živih cjepiva. Sama kronična bolest ne mora biti kontraindikacijom za cijepljenje. Kadikad je upravo to indikacija: npr. u slučaju hiposplenizma ili asplenijske (cijepljenje protiv inkapsuliranih bakterija), infekcija HIV-om prije nastupa limfopenije (ospice-zaušnjaci-rubeola), stanje nakon transplantacije koštane srži (razna cjepiva), itd. Trudnoća je kontraindikacija za primanje živih cjepiva.

Međutim, nepovjerenje ili strah od cijepljenja, kao i strah od odgovornosti

za moguću nuspojavu cijepljenja, djeluju tako da se nerijetko kontraindikacije proširuju, ekstrapoliraju ili izmišljaju nove. Te "neformalne kontraindikacije" treba izbjegavati, kako se djeca bez pravog razloga ne bi, trajno ili privremeno, izostavljala iz programa cijepljenja. Naime, pojedinci koji se ne cijepje nerijetko obolijevaju (npr. hripavac, tetanus, poliomijselitis, ospice, zaušnjaci, itd.). U Tablici 2 prikazane su prave i neformalne kontraindikacije koje susrećemo u svakodnevnoj praksi.

Osim ovih neformalnih kontraindikacija koje se nepotrebno primjenjuju na zdravo dijete, danas se pojavljuju pitanja cijepljenja djece s kroničnim bolestima, ali i čiste obmane kojima se cijepljenje ili pojedina cjepiva, bez kritičkog istraživanja i preispitivanja, proglašavaju krivim za pojavu stravičnih bolesti ili smrtnih ishoda kao njihovih komplikacija, a za što nema objektivnog uporišta.

#### CIEPLJENJE DJECE S ALERGIJAMA

Uz atopiju u djeteta neopravdano se vežu široke neformalne kontraindikacije. Smatra se da se prava anafilaksija na cjepivo događa jednom na milijun podijeljenih doza (5). Razni sastojci cjepiva mogu biti uzrokom alergijske reakcije kao i sam antigen. Određivanje titra specifičnih IgG na cjepni antigen može pomoći u odluci da li je daljnje cijepljenje uopće potrebno. Kožno testiranje *prick* metodom punom koncentracijom cjepiva i zatim intradermalno testiranje s 0,02 ml cjepiva razrijeđenog 1:100 ima, u slučaju negativnog nalaza nakon 20 minuta, visoku isključnu vrijednost prema mogućim težim alergijskim reakcijama. Ipak, ako anamnestički postoji sumnja na anafilaksiju, cjepna doza može se dati u nekoliko frakcija u bolničkim uvjetima s mogućnosti reanimacije. Neposredni pozitivni nalaz ukazuje na alergijsku reakciju posredovanu IgE protutijelima (5).

Cjepiva mogu sadržavati konjunga-te na koji su antigeni vezani, adjuvanse, različite konzervanse (timerosal), antibiotike (neomicin), stabilizatore (albumin, dekstroza, želatina), ovalbumin (sastojak kokošjeg jajeta), dijelove pekarskog kvasca (*Saccharomyces cerevisiae*) te lateks sa čepa ampule. Sastojci gljivice pekarskog kvasca sadržani su samo u cjepivu za hepatitis B ili kombiniranim cjepivima s hepatitisom B. Osobe koje su alergične na pekarski kvasac ili proizvode koji ga sadrže ne smiju rutinski dobiti cjepivo protiv hepatitisa B.

Od rutinskih cjepiva, na pilećem su embriju uzgojeni virusi influence te atenuirani virusi parotitisa i većina atenuiranih virusa ospice mogu sadržavati male količine ovalbumina. Alergija na cjepivo ne smije se izjednačiti s alergijom na jaje, jer su reakcije moguće i na

ostale sastojke, koje valja proučiti u dokumentaciji o cjepivu. Ipak, takve reakcije (na ostale sastojke) jako su rijetke i uz to je, u literaturi, analiza odgovornog sastojka najčešće manjkava (6).

Većina inaktiviranih trovalentnih cjepiva protiv gripe sadrži <1 µg ovalbumina po jediničnoj dozi od 0,5 ml pripravka, dok je sadržaj ovalbumina u cjepivu protiv ospice, zaušnjaka i rubele 0,5-1 ng po jediničnoj dozi od 0,5 ml (7, 8). Za usporedbu, sadržaj neomicina i želatine u cjepivu protiv ospice, zaušnjaka i rubele može biti znatno viši (25 µg, odnosno 14,5 mg) (9). U studijama u kojima je ispitivana podnošljivost cjepiva protiv gripe sa sadržajem ovalbumina <1,4 ng/0,5 ml nije bilo teških anafilaktičkih reakcija (10). Reaktivnost ovisi i o čimbenicima reaktivnosti organizma. Od ranije znamo da razina specifičnog IgE na jaje ≤0,6 kU/L ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost (>90%) protiv mogućeg pogoršanja atopijskog dermatitisa u provokacijskom pokusu, a da je razina od 6,0 kU/L opterećena visokom pozitivnom prediktivnom vrijednosti od >95% (11).

U ovom slučaju *prick* test samim cjepivom ima slabu dijagnostičku vrijednost prije cijepljenja (12). Djeca koja, unatoč nalazu (*prick* test ili povišeni specifični IgE na bjelanjak) ipak jedu lagano termički obrađena jaja (npr. kajganu, meko kuhano jaje), mogu se cijepiti bez dodatnih mjera opreza. Ako nakon takve hrane dobivaju izolirane urtike, mogu primiti cjepivo uz mjere dodatnog opreza (promatranje najmanje 30 minuta u ordinaciji, sprema za liječenje eventualne jače akutne alergijske reakcije). Ukoliko su iskusili elemente anafilaksije (npr. angioedem, bronhoopstrukciju, hipotenziju ili abdominalne smetnje), cijepljenje se, u slučaju neotklonjive potrebe, može pristupiti jedino u okviru subspecialističkog bolničkog odjela s opremom za reanimaciju i intenzivnu skrb.

Podnošenje jaja kao sastojka u tvrde pečene ili obrađene namirnicama, npr. kolačima, tjestenini, keksima, nije jamstvo protiv alergijske reakcije na jaje. Neka djeca su etiketirana kao alergičari na jaje, a da to u stvarnosti nisu. Prije no što se počne brinuti o cijepljenju djeteta

s "alergijom na jaje", ona bi trebala biti nedvosmisleno dokazana klinički i testovima preosjetljivosti (*prick*, specifični IgE).

#### CIEPLJENJE DJECE S POSEBNIM RIZICIMA

Posebne rizične skupine uključuju djecu s kroničnim bolestima, imunosupresivnim ili immunoablativnim liječenjem, koja ujedno imaju povećani rizik akviriranja infekcija zbog ekspozicije u zdravstvenim ustanovama. Na te čimbenike utječe osnovna bolest, liječenje, dob djeteta kao i prethodna cijepljenja. Ključno je pitanje kako maksimirati zaštitu od bolesti koje se mogu spriječiti cijepljenjem, a pri tome ne štetiti. Mrtva su cjepiva sigurna i dobro se podnose, no u rizičnih skupina nerijetko treba dodati veći broj doza. Primjena živih cjepiva u rizičnih skupina predstavlja posebni izazov kojemu valja odgovoriti diferenciranim i visoko specijalističkim pristupom.

*Nedonoščad* valja cijepiti prema postnatalnoj, kronološkoj dobi (13). Čak i u slučajevima ekstremno nezrele nedonoščadi, ostaje ista preporuka - cijepiti prema kronološkoj dobi. U praksi, osobito u slučaju ekstremno nezrele nedonoščadi, ta se preporuka provodi ukoliko cijepljenje može imati smisla u kontekstu ukupnog stanja djeteta. Što je niža gestacijska dob, to je slabija imunosna reakcija. Često treba dati i više od broja preporučenih doza i vremenski gušće. Hepatitis B, H. *influenzae* tip b, konjugirano pneumokokno cjepivo, valja dati tripud u prvoj godini te ponoviti četvrti puta (uključujući hepatitis B) čim dijete navrší 12 mj. Cijepljenje protiv gripe daje razmjerno niske stope serokonverzije kako u nedonoščadi tako i terminske novorođenčadi mlađe od 6 mj. (<30% nakon 2 doze cjepiva) (14). To jest razlogom da se cjepiva protiv gripe registrirana za djecu, indiciraju tek od dobi ≥6 mj. Odličnu zaštitu dojenčadi do 6 mj. daju transplacentna protutijela od majke, ako je cijepljena tijekom trudnoće (15). Nedonoščad sa *stacionarnim lezijama mozga*, zbog perinatalno pretrpljenog krvarenja, hipoksije ili gnojnog meningitisa, treba cijepiti po kronološkoj dobi, ako je:

- uzročna noksa eliminirana;

- proteklo je najmanje 3 mj. od lezije;
- dijete je bez epileptičkih napada;
- EEG spontano ili pod terapijom uređan.

*Imunokompromitirana i imunosu-primirana djeca.* U ovu širu kategoriju pripadaju različite skupine djece oboljele od malignih i autoimunskih bolesti ili s presađenom koštanom srži, odnosno solidnim organima. Kemoterapija i imunosupresivna terapija smanjuju tekući imunostni odgovor te stečenu imunost ranije primljenih cjepiva (16). U tih je bolesnika znatno povišen rizik obolijevanja od svih bolesti koje se inače preveniraju redovitim cijepljenjem, osobito od pneumokoka, humanog papiloma-virusa, influence, ali i ostalih "banalnih" respiracijskih patogena, pri čemu je klinička slika znatno teža. U načelu se tijekom bolesti i liječenja nastavlja s mrtvim cjepivima prema lokalnom kalendaru cijepljenja. Ne cijepi se u neutropeničnim fazama niti u fazama pogoršanja, već se biraju razdoblja stabilne kontrole bolesti. Živa se cjepiva mogu dati tek nakon uvođenja u remisiju, ako pacijent ima najmanje 1200 limfocita/mm<sup>3</sup> periferne krvi, ne prima terapijske doze glukokortikoida i ako se još najmanje 3 tjedna ne predviđa imunosupresivna terapija (17). Bolesnici s presađenom koštanom srži mogu se cijepiti i živim cjepivima, npr. protiv vodenih kozica, najranije 12 mj. nakon zahvata, ako imaju najmanje 5 g/L vlastitog IgG, 700 limfocita/mm<sup>3</sup>, dokazanu funkcionalnu specifičnu staničnu imunost (npr. pozitivan odgođeni kožni test na kandidin, tuberkulin ili tetanus), prekinutu imunosupresiju unazad najmanje 3 mj. i odsutnost infekcija i febriliteta unazad 4 tjedna (16). Necijepljeni bolesnici s *presađenom koštanom srži* dobivaju vodene kozice u >25% slučajeva.

*Akutna limfoblastična leukemija* izlječiva je danas sa stopom do 80%. Tijekom liječenja, nastavlja se zaštita mrtvim cjepivima koja idu redom lokalnog kalendara cijepljenja, a otprilike 6 mj. nakon uspješnog završetka liječenja, preporučuje se docjepljivanje ranije primljenim cjepivima: difterija, tetanus, inaktivirani polio, hepatitis B, konjugirana cjepiva protiv hemofilusa b, pneumoko-

ka i meningokoka, te atenuirana cjepiva protiv ospica, zaušnjaka i rubele (18). Živa se cjepiva, osobito ona koja sadrže atenuirani virus ospica, ne daju tijekom liječenja, već tek nakon njegova završetka (kriteriji kao kod presađene koštane srži, vidi gore). U slučaju vodenih kozica ima pokušaja da se cijepljenje provede još tijekom liječenja, obično uz visoku stopu nuspojava (vakcinalna bolest) koja se onda tretiraju aciklovirom (19).

*Cijepljenje djece s reumatskim bolestima.* Djeca s reumatskim bolestima često primaju imunosupresivnu i citostatiku terapiju te nerijetko biološke lijekove koji antagoniziraju TNF ili uklanjaju lfmocite-B (rituksimab). Anti-TNF terapija značajno povećava rizik tuberkuloze, oportunističkih infekcija, invazivne pneumokokne bolesti i teške gripe. Takva bi djeca prema saznanjima kojima danas raspoložemo trebala biti sustavno procijepljena mrtvim cjepivima prema lokalnom kalendaru cijepljenja, uključujući, s osobitim naglaskom, cijepljenje protiv pneumokoka i influence (20). Studije ukazuju da se primjenom mrtvih cjepiva u djece s reumatskim bolestima na terapiji lijekovima koji modificiraju bolest (DMARD - *disease modifying antirheumatic drugs*), u prvom redu anti-TNF liječenjem, postižu dobri zaštitni titrovi, koji su niži ali još uvijek u zaštitnom pojasu, difterija, tetanus, pertusis, hepatitis B, konjugirano i polisaharidno pneumokokno cjepivo, inaktivirano cjepivo protiv gripe, konjugirano meningokokno cjepivo, influenza (21-29). Nema studija o rezultatima cijepljenja inaktiviranim cjepivima protiv poliomijelitisa, hepatitisa A i humanog papiloma virusa.

Živa su cjepiva načelno kontraindicirana u djece na imunosupresivnoj terapiji, anti-TNF-terapiji, te osobito uz terapiju glukokortikoidima od 2 mg/kg ili 20 mg/dan kroz više od 7 dana (30). Cijepiti bi se moglo najmanje 3 tjedna prije početka steroidne ili anti-TNF terapije, no takvo je predviđanje u praksi teško (31). Pojedine studije na malom broju djece liječene niskim dozama metotrek-sata i etanerceptom, ukazale su na dobru imunogenost i sigurnost atenuiranog cjepiva protiv ospica, zaušnjaka i rubele, no takvi su zahvati rezervirani strogo su-

bspecijalističkoj procjeni kliničkog imunologa i vakcinologa (32). Osobito valja biti oprezan s cjepivom protiv vodenih kozica, i to osobito u bolesnika na glukokortikoidnoj terapiji, zbog rizika diseminirane vakcinalne bolesti (33). U slučaju ekspozicije vodenim kozicama na raspolaganju su hiperimuni varicella-zoster imunoglobulin i aciklovir koje valja što prije primijeniti, jer je rizik teških i visceralnih oblika divljih vodenih kozica u ovih bolesnika, osobito na imunosupresivskoj terapiji, izuzetno visok.

Pri cijepljenju djece s autoimunskim bolestima javlja se pitanje mogućeg pokretanja autoimunskog poremećaja ili rasplamsavanja postojeće bolesti. U optjecaju su 2 hipoteze: 1. da je samo cjepivo (s ili bez adjuvansa) svojevrsni *nespecifični pokretač ili pojačivač* (adjuvans) postojećeg autoreaktivnog procesa, i 2. da se proces otkoči ili pojačava zbog *molekulske mimikrije* antigena u cjepivu u odnosu na neki vlastiti antigen koji je cilj autoreaktivnog procesa (34). Poznato je da interkurentne infekcije mogu pogoršati osnovnu reumatsku bolest, npr. juvenilni idiopatski artritis (35). Kontrolirane epidemiološke studije opovrgnule su sumnje da bi nastanak ili pogoršanje autoimunih bolesti moglo biti izazvano cijepljenjem, uključujući i cijepljenjem protiv Lyme-ske bolesti, dok se još cijepilo (cjepivo je povučeno zbog sudskih parnica potaknutih sumnjama da uzrokuje artritis, koje su u međuvremenu opovrgnute) (36, 37).

Ipak, valja napomenuti da je primjena određenih cjepiva u djece s reumatskim bolestima opterećena nekim značajnijim nuspojavama zbog čega se u tim slučajevima ne preporučuju (38). BCG ne treba davati djeci s aktivnom Kawasakijevom bolesti zbog velikih lokalnih upalnih reakcija u do 50% cijepljenih. Zbog anekdotalnih opisa pogoršanja idiopatske trombocitopenijske purpura i juvenilnog idiopatskog artritisa docjepljivanje protiv ospica-zaušnjaka-rubele trebalo bi u svakog pojedinog bolesnika posebno odvagati. U slučaju juvenilnog idiopatskog artritisa postoje veće opservacijske studije koje taj rizik nisu potvrdile (32). Mrtva cjepiva protiv influence, pneumokoka (konjugirano cjepivo), hepatitisa A, hepatitisa B i meningokoka

pokazala su se sigurnim (bez posebnih nuspojava ili pogoršanja osnovne bolesti) u bolesnika s reumatskim bolestima (38). U pogledu praćenja utjecaja cjepiva protiv tetanusa, difterije i hripavca, hemofilusa tipa b, inaktiviranog polia i humanog papilomavirusa nema literaturnih podataka (38). Zaključno, za bolesnike s autoimunim upalnim reumatskim bolestima vrijede sljedeće opće smjernice (39):

- načelno je indicirano cijepiti mrtvim cjepivima protiv bolesti u lokalnom obveznom programu cijepljenja;
- cijepljenje protiv influence i pneumokokne bolesti je izrazito preporučeno;
- cijepiti u remisiji;
- cijepljenje se može primijeniti tijekom DMARD i anti-TNF liječenja, ali prije lijekova koji selektivno eliminiraju B-limfocite (rituksimab);
- živa cjepiva *ne* davati ili prepustiti eventualnoj odluci subspecijaliste, a BCG *uopće ne* davati.

#### CIEPLJENJE DJECE S NEUROLOŠKIM BOLESTIMA

Neurološke komplikacije cijepljenja pogadaju u prosjeku 1:300-400.000 djece u intervalu do 8 tjedana od cijepljenja. One mogu biti infektivne, toksične ili imunosno posredovane. Katkada postoji samo određena vremenska povezanost, a bez jasnog uzročnog dokaza. Govoreći o cijepljenju u djece s neurološkom simptomatologijom moramo razlikovati djecu koja su imala neurološke smetnje već *prije cijepljenja*, ili tek *poslije cijepljenja* (2, 40).

Liječnik praktičar se u neurološkom statusu treba orijentirati o 4 važna klinička pitanja: *budnost, motorika, pogled i sluh*. Treba uočiti neurološka odstupanja kod potencijalnog cjepljenika, prepoznati neurološke poremećaje koji nisu kontraindikacija rutinskom cijepljenju, ili zahtijevaju neuropedijatrijsku obradu prije cijepljenja. Tako se pravim odabirom smanjuje mogućnost pojave neželjenih reakcija cijepljenja, kao i broj djece koja bezrazložno ostaju necijepljena.

Nećemo cijepiti dijete s *poremećajima svijesti* bilo kojeg uzroka, *nekontroliranom epilepsijom* i *promjenama u likvoru*. Može se cijepiti bez većih odgađanja dijete koje u dojenačkoj dobi prije rutinskih cijepljenja očituje: cerebralnu dječju kljenut, spinu bifidu, neuromuskularne bolesti, prirodne greške metabolizma, neprogresivnu encefalopatiju i čak konvulzivne poremećaje, ako su konvulzije pod kontrolom, a osnovni poremećaj ne uključuje evolutivnu bolest mozga.

Infektivne komplikacije su postvakcinalni spontani i provokacijski poliomijelititis uz atenuiranu oralnu poliovakcinu i aseptički meningitis prouzročen atenuiranim sojem virusa zaušnjaka. Dok prvi često ostavlja parezu, aseptički meningitis prouzročen vakcinalnim sojem mumpsa prolazi bez posljedica, slično kao i onaj s divljim sojem. Uz cijepljenje protiv rubele u odraslih može nastati pleksus-neuritis.

Imunosno posredovane komplikacije su akutne neuropatije i poliradikuloneuropatije (Guillarin-Barré-ov sindrom) koje se vide uz cijepljenje toksoidima tetanusa ili difterije, ili drugih mrtvih cjepiva (npr. influence), a smatra se da su posljedica hiperimunizacije (toksoidi) ili molekulske mimikrije (hemaglutinin influence nalikuju mijelinskim proteinima).

Uz cijepljenje protiv hepatitisa B, hemofilusa tipa b, vodenih kozica ili inaktiviranom poliovakcinom nisu utvrđene niti specifično-uzročne, niti konzistentno vremenski vezane neurološke nuspojave. Povezanost nije dokazana u studijama koje su za cilj imale ispitati vezu cijepljenja i neurološkog poremećaja: pervazivnog razvojnog poremećaja (npr. autizma), akutnog demijelinizirajućeg encefalomijelitisa, transverznog mijelitisa i multiple skleroze.

*Multipla skleroza.* Demijelinizacija je posljedica djelovanja autoreaktivnih T-stanica prema mijelinskom bazičnom proteinu (MBP). U svezi s cijepljenjem protiv hepatitisa B i influence bile su se pojavile hipoteze kako se *molekulskom mimikrijom* može otkočiti autoreaktivni proces ili egzacerbacija postojeće bolesti. U slučaju virusa hepatitisa B posto-

jao je eksperimentalni encefalomijelititis kunića cijepljenog dijelom virusne polimeraze identičnim s mijelinskim bazičnim proteinom kunića. Međutim, humano cjepivo protiv hepatitisa B nikada nije sadržavalo ništa više od površinskog HBs-antigena. Ipak se u novije vrijeme pojavio dokaz djelomične molekulske mimikrije dijela HBs-antigena i mijelinskog bazičnog proteina u slučaju osobe koja je razvila multiplu sklerozu nakon cijepljenja (41). Velika studija u kojoj su analizirane dvije skupine od po više od 100.000 medicinskih sestara u dva različita razdoblja, prije i nakon uvođenja cijepljenja, izdvojila je 192 osobe s multiplom sklerozom, a da se nije mogla ustanoviti nikakva značajna razlika između bolesnica regrutiranih iz jedne i druge skupine glede primanja cjepiva protiv hepatitisa B, niti broja primljenih doza (42). Druga je studija na 643 osobe oboljele od multiple skleroze utvrdila da na pojavu egzacerbacije nije utjecalo cijepljenje protiv hepatitisa B u razdoblju od 2 mj. prije pogoršanja (43). Zaključno, osobe s multiplom sklerozom treba cijepiti samo ako imaju povišeni rizik infekcije. Ne treba cijepiti u aktivnoj fazi bolesti, bilo da je vidljiva klinički, bilo na magnetskoj rezonanci s gadolinijem, već samo u jasnoj remisiji.

Kod influence zbog molekulske sličnosti postoji fenomen mimikrije između proteina virusa A i humanog mijelinskog bazičnog proteina (44). Međutim, studije su pokazale da je rizik pogoršanja multiple skleroze unutar 6 tjedana od cijepljenja 6-7 puta manji (5%) u usporedbi s rizikom od prirodne infekcije (33% !) (45, 46). Dok cijepljenje ne aktivira autoreaktivne limfocite T, uz prirodnu infekciju influencom taj je efekt prisutan (47). Slično kao i kod hepatitisa B, u slučaju povišenog rizika infekcije virusom gripe bolesnika s multiplom sklerozom indicirano je cijepiti, ali samo ako osnovna bolest nije u aktivnoj fazi.

#### CROHNOVA BOLEST, AUTIZAM I SIDS

Neke kontroverze plod su nekritičkog i neargumentiranog povezivanja cijepljenja s nastankom kroničnih bolesti, a najpoznatiji je slučaj vezan uz Crohnovu bolest, autizam i sindrom iznenadne dojenačke smrti.

*Autizam i kronična upalna crijevna bolest.* Uz cijepjenje protiv ospica, za-ušnjaka i rubele (MPR) svojedobno je (1980.-1994.) u Velikoj Britaniji i Kaliforniji vezan porast incidencije pervazivnog razvojnog poremećaja i karakterističnog limfonodularnog ileokolitisa, na temelju studije ukupno 12-ero djece koju je provela skupina autora na čelu s kirurgom A. Wakefield-om u Free Royal Hospital u Londonu (48). Oni su iznijeli hipotezu da je kronična upalna bolest crijeva potaknuta i čak prouzročena MPR cjepivom i da predstavlja most za nastanak autizma zbog curenja proteina i malapsorpcije raznih nutrijenata. U tim je godinama cijepjenje MPR tamo uvedeno kao obvezatno u ranoj dobi, tj. između 12-23 mj. starosti. Međutim, u mnogim i ponavljanim studijama nakon ove uzbune, nikada nije potvrđena sumnja u uzročnu povezanost temeljem epidemioloških podataka, jer, jednostavnim riječima, porast autizma, koji je bio nesporan, nikako se nije uklapao u jednakomjerni stabilni obuhvat djece novouvedenim MPR cijepjenjem (49-53). U Kaliforniji je u razdoblju od 1980. do 1994. g. incidencija autizma porasla za 373% (s 44 na 208 slučajeva /100.000 živorođenih), dok je obuhvat cijepjenjem protiv MPR porastao samo 14% (sa 72% na 82%) (54). Wakefield je u drugim radovima povezo infekciju virusom ospica s Crohnovom bolesti (55). Međutim, brojne su studije na više stotina do više tisuća osoba pokazale da bolesnici s Crohnovom bolesti niti imaju virus ospica u crijevnom tkivu, niti iole višu seroprevalenciju protutijela na ospice u odnosu na kontrolne osobe; korisni pregled ovih studija nalazi se u referenci (56). S obzirom da se u Wakefieldovu izvornom članku nalazilo mnogo subjektivnog navijanja unatoč činjenicama, i da je u kasnijim raspravama odbijao argumente, na kraju je, nakon što se 10 od 13 suautora odreklo autorstva, članak javno povučen, a sam Wakefield izbrisan s popisa liječnika Ujedinjenog Kraljevstva (57).

*Sindrom iznenadne dojenačke smrti* (SIDS) stavlja se kao "uzrok" smrti dojenčeta od 1-11 mj. starosti čija smrt ostaje neobjašnjena nakon temeljitog ispitivanja, uključujući izvida mjesta smrti, obdukcije i cjelokupne medicinske

dokumentacije (58). Pojam iznenadne neočekivane dojenačke smrti (*sudden unexpected infant death*, SUID) uključuje kako SIDS, tako i uzroke neočekivane dojenačke smrti koji su na kraju ipak dokučeni (asfiksija, infekcija, ingestija, metaboličke bolesti, aritmije i kardijalne kanalopatije, te slučajne i neslučajne traume). Kako je vrhunac SIDS-a u dobi od 2-4 mj., upravo u fazi primovakcinacije, pojavile su se sumnje da je cijepjenje 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, zaglavljanje između dijelova posteljine, droge tijekom trudnoće, duhanski dim (tijekom trudnoće i postnatalno) i dišne infekcije (59). Cijepjenje je isključeno kao čimbenik rizika, i čak se preporučuje zbog statistički vidljivog zaštitnog učinka (60). Američki Centers for Disease Control and Prevention stoji na stanovištu da cijepjenje nije nikakav čimbenik rizika za SIDS (61).

## LITERATURA

- Koslap-Petraco M. Immunizations, u: Fox JA, ed.: Primary Health Care Of Children. Mosby, St. Louis: 1997; 158-86.
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). General Recommendations on Immunization. MMWR 2011; 60: 1-64.
- Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines, 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2008.
- Richter D. Cijepjenje i cjepiva. Paediatr Croat 2005; 49 (1): 60-70.
- Kelso JM, Li JT, Nicklas RA, Blessing-Moore J, Cox L, Lang DM, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles S, Wallace D, Ballas ZK, Baker JR, Bellanti JA, Ein D, Grammer LC; Joint Task Force on Practice Parameters; Joint Task Force on Practice Parameters for Allergy & Immunology. Adverse reactions to vaccines. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009; 103 (2): 1-14.
- Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzic A, Ball R, Walton K, Haber P. Safety of trivalent inactivated influenza vaccine in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. Vaccine 2009; 27: 2114-20.
- Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2011; 60 (33): 1128-32.
- Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, Sampson HA. Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine. J Pediatr 1992; 120: 878-81.
- Khakoo GA, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. BMJ 2000; 320: 929-32.
- Howe LE, Conlon ASC, Greenhawt MJ, Sanders GM. Safe administration of seasonal influenza vaccine to children with egg allergy of all severities. Ann Allergy Asthma Immunol 2011; 106: 446-7.
- Sampson HA, Ho DG. Relationship between food specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 444-51.
- Chung EY, Huang L, Schneider L. Safety of influenza vaccine administration in egg-allergic patients. Pediatrics 2010; 125: 1024-30.
- D'Angio CT. Active immunization of premature and low birth-weight infants: a review of immunogenicity, efficacy, and tolerability. Paediatr. Drug 2007; 9: 17-32.
- Groothuis JR, Levin MJ, Rabalais GP, Meiklejohn G, Lauer BA. Immunization of high-risk infants younger than 18 months of age with split-product influenza vaccine. Pediatrics 1991; 87: 823-8.
- Zaman K, Roy E, Arifeen SE et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. N. Engl. J. Med. 2008; 359: 1555-64.
- Azburg M. Vaccination in the immunocompromised child. Pediatr. Infect. Dis. J. 2009; 28: 233-6.
- Sauerbrei A, Prager J, Hengst U, Zintl F, Wutzler P. Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1997; 20: 381-3.
- Patel SR, Ortin M, Bernard JC et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukaemia. Clin. Infect. Dis. 2007; 44: 635-42.
- Gershon AA, Steinberg SP. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. N Engl J Med 1989; 320: 892-7.
- Dell' Era L, Esposito S, Corona F, Principi N. Vaccination of children and adolescents with rheumatic diseases. Rheumatology (Oxford) 2011; 50: 1358-65.
- Koshcheeva IV, Kharit SM, Kalinina NM. Specific features of diphtheria vaccinal process in children with rheumatic diseases. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 2001; 6: 44-9.
- Kashef S, Ghazizadeh F, Derakhshan A, Farjadian S, Alyasin S. Antigen-specific antibody response in juvenile-onset SLE patients following routine immunization with tetanus toxoid. Iran J Immunol 2008; 5: 181-4.
- Kostinov MP, Tarasova AA, Zaitsev EM. Contents of antibodies to Bordetella pertussis antigens in patients with rheumatic diseases. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 2007; 6: 61-4.
- Kasapçopur O, Cullu F, Kamburoğlu-Goksel A et al. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63: 1128-30.
- Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. Vaccine 2010; 28: 5109-13.
- Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2006; 45: 106-11.
- Esposito S, Principi N. The rational use of influenza vaccines in healthy children and children with underlying conditions. Curr Opin Infect Dis 2009; 22: 244-9.
- Zonneveld-Huijssoon E, Ronaghy A, Van Rossum MA et al. Safety and efficacy of meningococcal C vaccination in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2007; 56: 639-46.
- Dell' Era L, Corona F, Daleno C, Scala A, Principi N, Esposito S. Immunogenicity, safety and tolerability of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. Vaccine 2012; 30: 936-40.
- Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine use in immunocompromised children and adults. Pediatrics 1986; 78: 757-62.
- Athreya BH, Lindsley CB. Cassidy textbook of pediatric rheumatology. 5th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005.
- Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. Rheumatology 2009; 48: 144-8.
- Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine use in immunocompromised children and adults. Pediatrics 1986; 78: 757-62.
- Paul A. Offit and Charles J. Hackett. Addressing Parents' Concerns: Do Vaccines Cause Allergic or Autoimmune Diseases? Pediatrics 2003; 111: 653-9.
- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet 2007; 369: 767-78.
- Offit PA, Hackett CJ. Addressing parents' concerns: do vaccines cause allergic or autoimmune diseases? Pediatrics 2003; 111: 653-9.
- Black S, Eskola J, Siegrist CA et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. Lancet 2009; 374: 2115-22.
- Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, Fasth A, Minden K, Ravelli A, Abinun M, Pileggi G, Borte M, Bijl M, Wulffraat NM. 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: 112-22.
- Bijl M, Agmon-Levin N, Dayer J-M, Israeli E, Gatto M, Shoenfeld Y. Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. Autoimmun Rev. [Epub ahead of print doi:10.1016/j.autrev.2011.10.015] 2011.
- Jurin M, Richter D. Kontraindikacije cijepjenja u djece s neurološkom simptomatologijom. Paediatr Croat 2008; 52 (1): 49-52.
- Gran B, Bielekova B, McFarland HF, Martin R. Development of multiple sclerosis after hepatitis B vaccination: an immunologic case report. Neurology. 2000; 54 (3): 164.
- Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. N Engl J Med 2001; 344: 327-32.
- Confavreux C, Suissa S, Saddier P et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2001; 344: 319-26.
- Markovic-Plese S, Hemmer B, Zhao Y, Simon R, Pinilla C, Martin R. High level of cross-reactivity in influenza virus hemagglutinin-specific CD4+ T-cell response: Implications for the initiation of autoimmune response in multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2005; 169: 31-8.
- Miller AE, Morgante LA, Buchwald LY et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. Neurology. 1997; 48: 312-4.
- De Keyser J, Zwanikken C, Boon M. Effects of influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis. J Neurol Sci 1998; 159: 51-3.
- Moriabadi NF, Niewiesk S, Kruse N et al. Influenza vaccination in MS: absence of T-cell response against white matter proteins. Neurology 2001; 56: 938-43.
- Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M et al. Ileallymphoid nodular hyperplasia, non specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet 1998; 351: 637-41.
- Kaye JA, del Mar Melero Montes M, Jick H. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. BMJ 2001; 322: 460-3.
- Lingam R, Simmons A, Andrews N, Miller E, Stowe J, Taylor B. Prevalence of autism and parentally reported triggers in a north east London population. Arch Dis Child 2003; 88: 666-70.
- Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M et al. A Population-Based Study Of Measles, Mumps, And Rubella Vaccination And Autism. N Engl J Med 2002; 347: 1477-82.
- Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study BMJ 2002; 324: 393-6.
- Andrews N, Miller E, Taylor B, Lingam R, Simmons A, Stowe J, Waight P. Recall bias, MMR, and autism Arch Dis Child 2002; 87: 493-4.
- Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time Trends in Autism and in MMR Immunization Coverage in California. JAMA 2001; 285: 1183-5.
- Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R et al. Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease. J Med Virol 1993; 39: 345-53.
- Strauss B, Bigam M. Does measles-mumps-rubella vaccination cause inflammatory bowel disease and autism? BCMJ 2001; 43: 504-9.
- The Editors of The Lancet. Retraction-Ileallymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. www.thelancet.com. Published online February 2, 2010 DOI:10.1016/S0140-6736(10)60175-4 1.
- Willinger M, James LS, Catz C. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development. Pediatr Pathol. 1991; 11: 677- 84.
- American Academy of Pediatrics. Task Force on Sudden Infant Death Syndrome, Moon RY. SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Expansion of Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. Pediatrics. 2011; 128: 1030-9.
- Vennemann MMT, Butterfaß-Bahloul T, Jorch G, Brinkmann B, Findeisen M, Sauerland C, Bajanowski T. Sudden infant death syndrome: No increased risk after immunisation. Vaccine 2007; 25: 336-40.
- Centers for disease control and prevention. Sudden infant death syndrome and vaccines. [http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Concerns/sids\\_faqs.html](http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Concerns/sids_faqs.html), Jan 15, 2010.

### *Summary*

#### CONTROVERSIES OVER CHILDHOOD IMMUNIZATION

*D. Richter*

*Active immunization, as any other medical intervention, has its contraindications and side-effects. Universal immunization is coupled with either mandatory implementation, or strong recommendations backed by various indirect constraining measures. This has led to an automatic questioning attitude and a growing antivaccination sentiment. To confront these challenges the pediatricians and primary care physicians have to be in the forefront of informed vaccination strategies in order to deliver the highest possible vaccine protection to the pediatric population while at the same time avoiding complications. The general principles underlying side-effects and complications of active immunization are laid out. Next, specific risk factors are discussed: allergy, prematurity, immunosuppression and central nervous system disorders. Finally, the issue of association of vaccination and autism, Crohn disease, multiple sclerosis and sudden infant death syndrome is discussed.*

Descriptors: ACTIVE IMMUNIZATION, CHILD, ADVERSE EVENT, CONTRAINDICATION, ALLERGY, IMMUNOSUPPRESSION, AUTISM, CROHN DISEASE, MULTIPLE SCLEROSIS, SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME

*Primljeno/Received: 4. 2. 2012.*

*Prihvaćeno/Accepted: 3. 4. 2012.*