

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Bernard Kaić

**Utjecaj medikamentnog liječenja na
trajanje opsežnih lokalnih reakcija nakon
primjene kombiniranih acelularnih
cjepiva protiv pertusisa**

DISERTACIJA

Zagreb, 2012.

Rad je izrađen u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo

Voditeljica rada: Prof. dr. sc. Ira Gjenero-Margan, dr. med.

Zahvala:

Zahvaljujem na podršci i motivaciji svima koji su mi pomogli u izradi doktorskog rada, prvenstveno mentorici, profesorici Iri Gjenero-Margan, voditeljici Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo te profesorici Adrijani Vince, iz Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević".

Osobito sam zahvalan kolegicama i kolegama iz Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti, koji su mi pomogli pri prikupljanju podataka, Ivi Stanić, Vesni Višekruni, Ivi Pem-Novosel i Ivanu Radiću.

Zahvaljujem pedijatrima koji su mi omogućili uvid u medicinsku dokumentaciju.

Na koncu, najveću zahvalnost dugujem svojoj obitelji, Gordani, Ani i Veroniki, kojima i posvećujem ovaj rad.

Sadržaj:

1. Uvod i svrha rada.....	1
2. Hipoteza.....	9
3. Ciljevi rada.....	10
4. Materijali i metode.....	11
4.1. Dodatni podaci o prijavljenim nuspojavama.....	11
4.2. Podaci iz uvida u zdravstvene kartone.....	12
5. Rezultati.....	14
5.1. Podaci iz uvida u zdravstvene kartone.....	14
5.1. a) Učestalost dolaska pedijatru zbog opsežne lokalne reakcije nakon cijepljenja:.....	14
5.1. b) Dob u vrijeme cijepljenja u docjepljivanju i razmak od prethodne doze.....	15
5.2. Podaci o nuspojavama.....	17
5.2. a) Opis prikupljenih podataka.....	17
5.2. b) Obrada podataka o cijepljenjima koja su rezultirala opsežnim lokalnim reakcijama.....	26
5.3. Usporedba osobitosti cijepljenja koja su rezultirala nuspojavama i cijepljenja koja nisu rezultirala nuspojavama, prikupljenih iz zdravstvenih kartona.....	39
6. Rasprava.....	41
7. Zaključci.....	48
8. Sažetak	50
9. Summary.....	51
10. Literatura.....	52
11. Životopis.....	57

Popis kratica:

ANOVA	Jednosmjerna analiza varijance
aP	Acelularno cjepivo protiv hripavca
CI	Interval pouzdanosti (Confidence Interval)
DTPa	Cjepivo protiv difterije, tetanusa i hripavca (acelularno)
DTPw	Cjepivo protiv difterije, tetanusa i hripavca (cjelostanično)
HALMED	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
HepB	Cjepivo protiv hepatitisa B
Hib	Cjepivo protiv H. influenzae tipa B
HZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
IgG	Imunoglobulini klase G
IPV	Inaktivirano cjepivo protiv dječje paralize
IU	Međunarodne jedinice (International Units)
mg	Miligram
mL	Mililitar
N.N.	Narodne novine

1. Uvod i svrha rada

Cjepiva protiv hripavca u nacionalnim programima cijepljenja primjenjuju se u obliku kombiniranih cjepiva koja redovito sadrže tetanusne i difterične toksoidne, a u novija kombinirana cjepiva mogu još biti uključeni i antigeni *Haemophilus influenzae* tipa B, hepatitisa B te inaktivirano cjepivo protiv dječje paralize. Kombinacije s cjelostaničnim cjepivom protiv hripavca (DTPw) u upotrebi su od pedesetih godina prošlog stoljeća, a kombinacije s acelularnim cjepivom protiv hripavca (DTPa) u upotrebi su od devedesetih godina (1, 2, 3).

U Hrvatskoj se od 1959. godine protiv hripavca cijepi DTPw cjepivom, proizvedenim u Imunološkom zavodu d.d. koje sadrži cjelostaničnu pertusis komponentu. Ovim je cjepivom, zahvaljujući visokoj učinkovitosti cjepiva i visokim cjepnim obuhvatima, postignuta redukcija pobola od hripavca u stanovništvu od 98% (4).

Reaktogenost domaćeg DTPw cjepiva relativno je niska, što je također doprinisilo visokim cjepnim obuhvatima (5).

Međutim, 2007. godine uvedeno je hepatitis B cijepljenje u dojenačku dob i bilo je vrijeme za prelazak s atenuiranog oralnog polio cjepiva na inaktivirano polio cjepivo, čime se dodatno povećao broj cjepiva koja se primjenjuju parenteralno u dojenačkoj dobi.

Zbog toga, nužno se moralo preći na kombinirana cjepiva kojima će se jednom parenteralnom injekcijom dijete cijepiti protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize i *Haemophilus influenzae* tipa B. S obzirom na to da Imunološki zavod nema kombinirano cjepivo takvog sastava, a cjelostanična cjepiva protiv hripavca drugih proizvođača su reaktogenija od acelularnih cjepiva, odlučili smo se za kombinirana cjepiva koja sadrže acelularni pertusis. Međutim, pošto acelularna cjepiva uglavnom imaju nešto nižu djelotvornost od najboljih cjelostaničnih cjepiva, kakvo je bilo cjepivo Imunološkog zavoda, mora se priznati da se ovdje radi o kompromisu, jer po cijenu nešto slabije zaštite od hripavca dobivamo cjepivo kojim smanjujemo broj uboda djeteta pri posjeti radi cijepljenja.

Da bismo u tom kompromisu održali maksimalno visok kolektivni imunitet stanovništva i u najvećoj mjeri zaštitili cijepljeno dijete, odabrali smo nakon pomnog proučavanja karakteristika svih dostupnih acelularnih cjepiva cjepivo koje je po djelotvornosti bilo najbliže djelotvornosti najefikasnijih cjelostaničnih cjepiva.

Cjepivo koje je 2008. godine ušlo u Program obveznih cijepljenja za slijed primarnog cijepljenja (u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci) i za prvo docijepljivanje (u drugoj godini života) sadrži

pet komponenti Bordetellae pertussis: Pertusis toksoid (20 mikrograma), filamentozni hemaglutinin (20 mikrograma), pertaktin (3 mikrograma), fimbrije tip 2 i fimbrije tip 3 (5 mikrograma) adsorbirane na aluminijev fosfat (6).

S obzirom da u Hrvatskoj nije u to vrijeme bilo registrirano DTPa cjepivo za drugo docjepljivanje u četvrtoj godini života, koje sadrži ovaj sastav pertusis komponenti, za drugo docjepljivanje koristilo se DTPa cjepivo koje sadrži tri komponente B. pertusis: Pertusis toksoid (25 mikrograma), filamentozni hemaglutinin (25 mikrograma), pertaktin (8 mikrograma) adsorbirane na aluminijev hidroksid. (7)

Dakle, od travnja 2008. godine se prema Programu obveznih cijepljenja, protiv hripavca cijepi tri puta u prvoj godini života kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa, hripavca (acelularno), H. influenzae tipa B i dječje paralize (DTPa-IPV-Hib), te se docjepljuje istim cjepivom u drugoj godini života, a u četvrtoj godini života se docjepljuje cjepivom protiv difterije, tetanusa i hripavca (acelularno) (DTPa) (1).

Služba za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, osim što je prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti dužna predlagati Ministru Program obveznih cijepljenja, dužna je i nadzirati provedbu i analizirati provedbu Programa.

U tu se svrhu između ostalih elemenata praćenja i nadzora provedbe cijepljenja (npr. praćenje cjepnih obuhvata, praćenje bolesti protiv kojih se cijepi, nadzor nad distribucijom cjepiva), vodi u Službi Registar nuspojave cijepljenja, na temelju zakonski obveznih prijava.

Analizirajući prijavljene nuspojave cijepljenja nakon primjene cjepiva koja sadrže acelularnu pertusis (aP) komponentu, uočio sam da je pristup terapiji opsežnih lokalnih reakcija nekonzistentan. Za jednako velike reakcije neki liječnici preporučuju samo hladne obloge, dok drugi parenteralno primjenjuju kortikosteroide i/ili antihistaminike. U nekoliko navrata tijekom 2008. godine, vrlo brzo nakon što je aP cjepivo uvedeno u Program obveznih cijepljenja, djeca su zbog opsežne lokalne reakcije upućivana kirurzima i infektolozima pod sumnjom na celulitis i erizipel te liječena antibioticima. Srećom, s vremenom su se cjepitelji naučili na javljanje ovih reakcija, tako da ih više ne zamjenjuju za celulitis i erizipel, ali neki još uvijek primjenjuju glukokortikoide parenteralno i antihistaminike peroralno ili parenteralno.

Acelularna cjepiva protiv hripavca su u pravilu manje reaktogena od cjelostaničnih cjepiva protiv hripavca. (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

Kod cjelostaničnih i acelularnih cjepiva protiv hripavca i kombiniranih cjepiva koja ih sadrže najčešće nuspojave su lokalne reakcije na mjestu primjene, koje se očituju crvenilom,

oteklinom i bolnošću. Za razliku od cjelostaničnih cjepiva protiv hripavca, kod acelularnih se cjepiva lokalne reakcije češće javljaju nakon docjepljivanja nego u slijedu primarnog cijeljenja, a ponekad mogu biti toliko opsežne da zahvaćaju cijeli ekstremitet (16,17).

Uočeno je da se učestalost kao i težina lokalnih reakcija proporcionalno povećavaju s povećanjem broja ranije primljenih doza acelularnog cjepiva protiv hripavca, mada se mogu javiti i kod djece koja su u primarnom cijeljenju primala cjelostanična cjepiva (18).

Hrvatska agencije za lijekove i medicinske proizvode u Sažetku opisa svojstava lijeka za cjepiva s acelularnom pertusis komponentom registrirana u Hrvatskoj navodi za Pediacel (DTPa-IPV-Hib): " U kontroliranim kliničkim ispitivanjima provedenim s Pediacelom, 71% od 451 dojenčeta imunizirano sa 2, 4 i 6 mjeseci imalo je reakciju (bol, eritem ili edem) na mjestu injiciranja unutar prva 24 sata nakon cijeljenja. Kod 16% dojenčadi reakcija je bila umjerenog do snažnog intenziteta. ". U Sažetku opisa svojstava lijeka za Infanrix cjepivo (DTPa) navodi: "Kad se doza docjepljivanja daje između 4. i 6. godine života lokalizirana oteklina veća od 5 cm može se javiti vrlo često, a difuzna oteklina često.". Prema klasifikaciji učestalosti nuspojava cijeljenja, vrlo često se smatra javljanje nuspojave u više od 10%, a često se smatra učestalost od 1-10%.

Opsežne lokalne reakcije nakon cijeljenja obično nastaju unutar 24 sata od cijeljenja i povuku se, ne ostavljajući trajne posljedice, u prosjeku unutar pet dana (19).

S obzirom na činjenicu da patofiziološki mehanizam nastanka opsežnih lokalnih reakcija nije razjašnjen, različiti su i pristupi terapiji opsežnih lokalnih reakcija koje nastaju nakon cijeljenja. Posljedično, nema niti jasno definiranih preporuka o liječenju lokalnih reakcija nakon cijeljenja. Pristup terapiji opsežnih lokalnih reakcija nakon cijeljenja uvelike ovisi o individualnom doživljaju težine reakcije od strane liječnika, tako da za jednako opsežne reakcije preporučena terapija varira od primjene hladnih obloga, preko peroralne primjene analgetika/antipiretika, do parenteralne primjene kortikosteroida i antihistaminika.

Neobično je da o tako čestom događaju u životu zdravstvenog djelatnika, kao što je cijeljenje, koji je pritom toliko široko prisutan u životima stanovništva, postoje brojne nepoznanice, odnosno kontradiktorni rezultati istraživanja. Dvije nepoznanice vezane uz cijeljenje su mehanizam nastanka lokalnih reakcija nakon cijeljenja te utjecaj terapije na trajanje lokalnih reakcija.

U jednom ranije objavljenom istraživanju, autori su procijenili da jedno od 50 djece cijeljene acelularnim cjepivom protiv hripavca razvije crvenilo cijelog ekstremiteta (20). Iako lokalne reakcije nakon primjene acelularnog cjepiva protiv hripavca prolaze bez terapije, često

izazivaju zabrinutost kod roditelja i liječnika koji je cijepio. Stoga neki liječnici preporučuju profilaktičku primjenu antipiretika/analgetika nakon cijepjenja. Međutim, u prospektivnom randomiziranom istraživanju utjecaja preventivne primjene paracetamola ili ibuprofena nakon cijepjenja kod djece koja su primila petu dozu DTPa cjepiva, autori nisu našli dokaz da profilaktička primjena paracetamola ili ibuprofena smanjuje rizik od nastanka opsežnih lokalnih reakcija (21).

U ranije spomenutom istraživanju Rennels i suradnici (16) u razmatranju patogeneze nastanka opsežnih lokalnih reakcija nakon cijepjenja acelularnim cjepivom protiv hripavca zaključuju: "Patofiziologija i raspon lokalnih reakcija nakon docjepljivanja DTPa cjepivom najvjerojatnije je multifaktorijalne prirode i možda se radi o kumulativnom odgovoru na razne antigene"

S obzirom na pretpostavku da bi oteklina i crvenilo na mjestu primjene bili posljedica reakcije preosjetljivosti, logično je u svrhu ublažavanja reakcije i skraćivanja trajanja primijeniti nesteroidne protuupalne lijekove, glukokortikoide i antihistaminike.

Za neka cjepiva se zna da u vrlo rijetkim slučajevima mogu izazvati Arthusovu reakciju (tip III reakcija preosjetljivosti) kod osoba koje imaju od ranije prisutna cirkulirajuća protutijela. Najčešće spominjana cjepiva u literaturi, uz koju se povezuje Arthusova reakcija su polisaharidno pneumokokno cjepivo i cjepiva protiv difterije i tetanusa.

Na primjer, za cjepiva protiv tetanusa neki autori smatraju da povećanje količine antigena u cjepivu povećava učestalost lokalnih reakcija, međutim, za to nema jasnih dokaza (22, 23, 24) Međutim, znatna količina dokaza iz objavljenih studija ukazuje na to da su visoke razine cirkulirajućih protutijela u vrijeme cijepjenja protiv tetanusa povezane sa višom učestalošću lokalnih reakcija i sa opsežnijim reakcijama (22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29). U pojedinim se istraživanjima uočilo da osobe koje imaju brz imunološki odgovor na docjepljivanje (unutar četiri dana), što ukazuje na stvaranje imunološke memorije ranijim cijepljenjem, češće razvijaju lokalne reakcije od osoba koje imaju usporeniji imunološki odgovor na docjepljivanje (24, 25, 28, 30).

Vrlo opsežne lokalne reakcije koje uključuju oticanje cijele nadlaktice se mogu javiti u osoba koje su višekratno docjepljivane protiv tetanusa. Ove reakcije se javljaju najčešće dva do osam sati nakon cijepjenja u deltoid. Razine cirkulirajućih protutijela kod osoba koje razviju takve opsežne nuspojave se kreću od 2 do 160 međunarodnih jedinica u mililitru (IU/mL), što su višestruko više razine od onih nađenih kod cijepjenih osoba koje nisu razvile lokalne reakcije na cjepiva (24, 31, 32, 33, 34).

Po svemu sudeći, od ranije prisutna protutijela na toksoid tetanusa formiraju komplekse sa lokalno primijenjenim toksoidom, čime induciraju upalni odgovor (tip III reakcija preosjetljivosti), međutim, ne može se na temelju toga sa sigurnošću zaključivati o patogenezi opsežnih lokalnih reakcija (31, 34).

O ulozi aluminijskih soli, koje se koriste kao adjuvansi u cjepivima protiv tetanus, u nastanku opsežnih lokalnih reakcija, izvještaji u literaturi su nesuglasni (26, 27, 35, 36). Cjepiva adsorbirana na aluminijski adjuvans teoretski mogu izazvati upalni odgovor češće nego tekući neadsorbirani toksoid jer prisutnost adjuvansa može potaknuti aktivaciju komplementa i stimulirati makrofage (37). Činjenica da se u različitim studijama ne nailazi konzistentno na potencirajuću ulogu aluminijskih adjuvansa, može se protumačiti različitim načinima proizvodnje adsorbiranih toksoida u ispitivanim cjepivima i različitom reaktogenošću samih toksoida u ispitivanim cjepivima (38).

Tiomersal, koji se koristi kao konzervans u nekim formulacijama inaktiviranih cjepiva, također može biti odgovoran za odgođenu reakciju preosjetljivosti (39, 40).

Za polisaharidno pneumokokno cjepivo je sedamdesetih godina prošlog stoljeća objavljeno da se lokalne reakcije javljaju češće i većim intenzitetom kod osoba koje se docjepljuju unutar dvije godine nakon primarnog cijepljenja te se zbog toga početkom osamdesetih godina docjepljivanje ovim cjepivom smatralo kontraindiciranim (41, 42, 43). Objavljeni su i radovi koji ukazuju na povećanu učestalost lokalnih reakcija kod odraslih i djece koji su primili drugu dozu polisaharidnog pneumokoknog cjepiva unutar tri ili četiri godine od primarnog cijepljenja (44, 45, 46).

Najveća provedena studija reaktogenosti polisaharidnog pneumokoknog cjepiva je našla da je u revakcinaciji veća učestalost opsežnih lokalnih reakcija nego pri primovakcinaciji te da u primarnom cijepljenju jednako kao i u docjepljivanju viši titrovi protutijela protiv pneumokoka u vrijeme cijepljenja povećavaju rizik za nastanak opsežnih lokalnih reakcija (41).

Što se cjepiva protiv hripavca tiče, brojni su izvještaji u objavljenoj literaturi koji potvrđuju da s porastom broja primijenjenih doza raste učestalost lokalnih reakcija.

Multicentrična studija koja je usporedila imunogenost i reaktogenost 12 acelularnih cjepiva protiv hripavca je pokazala da je kod djece koja su primila četiri doze acelularnog cjepiva

protiv hripavca (tri u primarnom slijedu cijepljenja i jedno docijepljivanje) učestalost lokalnih reakcija viša u docijepljivanju nego u primarnom slijedu cijepljenja. Također, kod djece koja su docijepljena acelularnim cjepivom protiv hripavca neovisno o tome koje cjepivo su primali u primarnom slijedu, uočena je viša učestalost lokalnih reakcija nakon docijepljivanja kod djece koja su u primarnom slijedu cijepljenja primila acelularno cjepivo nego kod djece koja su primovakcinirana sa cjelostaničnim cjepivom (12). U toj je studiji uočeno nekoliko opsežnih otekline ekstremiteta cijelom cirkumferencijom kod djece docijepljene acelularnim cjepivom koja su u primarnom slijedu cijepljenja primila acelularno cjepivo protiv hripavca. U jednom njemačkom istraživanju provedenom 1997. godine, čak 2,4% djece docijepljene četvrtom dozom trokomponentnog acelularnog cjepiva protiv hripavca razvilo je opsežnu oteklinu koja je zahvaćala cijeli ekstremitet nakon cijepljenja (47).

U ranije spomenutoj multicentričnoj studiji su naknadno prikupili podatke od roditelja cijepljene djece o opsežnim oteklinama koje zahvaćaju cijeli ekstremitet i našli da je 20 od 1015 (2%) djece koja su u primarnom slijedu cijepljenja i u docijepljivanju primali acelularno cjepivo protiv hripavca, nakon četvrte doze imalo opsežnu oteklinu koja je zahvaćala cijelo bedro, dok istovremeno niti jedno od 246 djece koja su u primarnom slijedu primila cjelostanično cjepivo, nije nakon docijepljivanja acelularnim imalo oteklinu koja zahvaća cijelo bedro (16). Kod djece koja su primila petu dozu aP cjepiva, uočeno je da niti jedno od 121 djeteta koje je primilo isto cjepivo u prethodne četiri doze nije razvilo opsežnu reakciju, dok je kod četvero od 146 (2,7%) djece koja su u prve četiri doze primila različita aP cjepiva nastala opsežna lokalna reakcija (19). U ovom istraživanju su kod djece određivana protutijela na antigene cjepiva (pertusis toksoid, tetanusni toksoid i difterični toksoid) u vrijeme prije cijepljenja, te su uspoređene razine protutijela kod djece koja su razvila oteklinu cijelog bedra u odnosu na djecu koja nisu razvila tako opsežnu oteklinu, u svrhu procjene radi li se o Arthusovoj reakciji. Nije nađena značajna razlika u razini protutijela niti u prevakcinalnim niti postvakcinalnim razinama protutijela, međutim, s obzirom na mali broj slučajeva ne može se ovim istraživanjem isključiti Arthusova reakcije u patogenezi opsežne otekline.

S druge strane, istraživači minhenske studije su na velikom broju ispitanika (N=580), djece koja su primila četiri doze acelularnog cjepiva protiv hripavca, prateći nuspojave nakon primjene pete doze uočili da postoji povezanost između viših razina IgG protutijela na difterični toksoid, pertusis toksoid i filamentozni hemaglutinin prije cijepljenja i razvoja opsežnih lokalnih reakcija (48).

S ciljem procjene utjecaja aluminijevog adjuvansa u cjepivu na nastanak opsežnih lokalnih reakcija, grupa autora je ponovno analizirala podatke iz ranije spomenute multicentrične studije i nisu našli povezanost količine aluminijskog adjuvansa u cjepivu s razvojem opsežnih lokalnih reakcija nakon četvrte i pete doze acelularnog cjepiva protiv hripavca (49)

Slični opisi opsežnih lokalnih reakcija nakon primjene aP cjepiva su objavljeni od autora iz Japana i Švedske (49, 50).

Nadalje, neki su istraživači ispitivali utjecaj količine antigena u cjepivu na javljanje opsežnih lokalnih reakcija nakon primjene DTPa cjepiva i našli da se smanjenjem količine antigena smanjuje učestalost opsežnih lokalnih reakcija (51, 52).

Britanski istraživači su usporedili učestalost lokalnih reakcija nakon primjene treće doze u primarnom slijedu DTPa-Hib cijepljenja kod grupe djece koja su cijepljena iglom duljine 16 mm i grupe djece cijepljene iglom duljine 25 mm. Uočena je značajno viša učestalost crvenila i otekline na mjestu primjene kod djece cijepljene kraćom iglom (53), na temelju čega autori zaključuju da primjena cjepiva u potkožno tkivo povećava rizik od opsežnih lokalnih reakcija. Neke studije ukazuju na povezanost opsežnih lokalnih reakcija sa visokim razinama imunoglobulina IgE klase na toksoide koji su adsorbirani na aluminijev adjuvans (47, 54, 55), a manji broj studija dovodi senzibilizaciju na ponovljene doze cjepiva putem stanične imunosti u vezu s razvojem opsežnih lokalnih reakcija (56, 57).

U prilog uloženi podaci o staničnoj preosjetljivosti u nastanku lokalnih reakcija govore podatak da djeca koja razviju opsežne etirematozne promjene nakon primjene DTPa cjepiva češće imaju reakciju na kožne testove preosjetljivosti koji sadrže antigen hripavca i toksoide difterije i tetanusa nego djeca koja ne razviju opsežne reakcije (58).

U svim studijama koje gledaju reaktogenost aP cjepiva, navodi se da opsežne lokalne reakcije prolaze u roku od nekoliko dana spontano i bez posljedica, međutim, povremeno budu pogrešno dijagnosticirane kao celulitis i djeci se ordinira nepotrebna antibiotska terapija. Sve u svemu, velika količina istraživačkog truda je uložena u rasvjetljavanje patofiziologije nastanka opsežnih lokalnih reakcija nakon primjene cjepiva općenito i posebno za acelularna cjepiva protiv hripavca. Po svemu sudeći izgleda da se radi o multifaktorijalnoj etiologiji i da rizik nastanka opsežne lokalne reakcije ovisi o količini antigena u cjepivu, prevakcinalnoj koncentraciji protutijela na primijenjene antigene, mjestu primjene cjepiva, te o nekim nedovoljno istraženim faktorima. Nema dovoljno dokaza u prilog pretpostavci da se radi o Arthusovoj reakciji, a čini se da bi stanična imunost mogla imati ulogu u nastanku opsežnih

lokalnih reakcija. Međutim, potrebne su dodatne studije da bi se razjasnila uloga stanično posredovane imunosti.

Unatoč relativno značajnoj količini radova koji pokušavaju razjasniti čimbenike koji povećavaju rizik za nastanak i patofiziologiju opsežnih lokalnih reakcija, nema radova o utjecaju različitih terapijskih pristupa ovim reakcijama.

S obzirom da u stručnoj i znanstvenoj literaturi nema objavljenih radova o utjecaju različitih terapijskih pristupa na trajanje opsežnih lokalnih reakcija nakon primjene acelularnog cjepiva protiv hripavca, proveo sam istraživanje utjecaja terapije, podijeljene u pet kategorija (samo oblozi, oblozi i analgetici/antipiretici, kortikosteroidi, antihistaminici, kortikosteroidi i antihistaminici) na trajanje opsežnih lokalnih reakcija kod djece koja su prema Programu obveznih cijepljenja u Republici Hrvatskoj primila acelularno cjepivo protiv hripavca u razdoblju od 2008. do 2010. godine.

2. Hipoteza

Primjena kortikosteroida, antihistaminika i/ili analgetika/antipiretika nema utjecaja na trajanje opsežnih lokalnih reakcija nastalih nakon primjene acelularnog cjepiva protiv hripavca, primijenjenog u kombiniranom cjepivu protiv difterije, tetanusa, hripavca (acelularno), H. influenzae tipa B i dječje paralize ili u kombiniranom cjepivu protiv difterije, tetanusa i hripavca (acelularno).

3. Ciljevi istraživanja

Opći cilj: Cilj istraživanja je prikupiti i analizirati podatke o učestalosti, obuhvatu prijavljivanja, trajanju i terapiji opsežnih lokalnih reakcija kod djece cijepljene kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa, hripavca (acelularno), H. influenzae tipa B i dječje paralize, te kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa i hripavca (acelularno) prema Programu obveznih cijepljenja u Hrvatskoj u razdoblju od 2008. do 2010. godine.

Specifični ciljevi:

1. Procijeniti utjecaj primijenjenih vrsta medikamentozne terapije na trajanje opsežnih lokalnih reakcija nakon primjene kombiniranih cjepiva koja sadrže acelularnu pertusis komponentu (stratificirano prema veličini reakcije i dozi cjepiva u slijedu cijepljenja).
2. Procijeniti stvarnu učestalost javljanja liječniku zbog opsežnih lokalnih reakcija te obuhvat prijavljivanja ove nuspojave (stratificirano prema dozi u slijedu cijepljenja).
3. Procijeniti utjecaj razmaka između doza acelularnog cjepiva protiv hripavca na učestalost javljanja nuspojave pri docjepljivanju.

4. Materijal, ispitanici, metode istraživanja

4.1. Dodatni podaci o prijavljenim nuspojavama:

Nuspojave cijepljenja se prema zakonu o Zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (N.N. 150/2008) i pripadajućem Pravilniku o načinu provođenja imunoprofilakse, seroprofilakse i kemoprofilakse te o osobama koje njemu podliježu (N.N. 164/2004) te Zakonu o lijekovima (N.N. 71/2007), obvezno prijavljuju Hrvatskom zakonu za javno zdravstvo. Prema Zakonu o lijekovima, nuspojave cijepljenja se također prijavljuju i Hrvatskoj Agenciji za lijekove i medicinske proizvode.

Sve nuspojave koje stignu Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ) ako nisu poslane u Hrvatsku agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), kao i nuspojave poslane u HALMED ako nisu poslane u HZJZ, razmijene se na zajedničkom sastanku stručne skupine za nuspojave cijepljenja, koji se održava dva puta mjesečno.

Za sve prijave nuspojava cijepljenja nastalih nakon primjene kombiniranog cjepiva protiv difterije, tetanusa, hripavca (acelularno), H. influenzae tipa B i dječje paralize (DTPa-IPV-Hib), ili nakon primjene cjepiva protiv difterije, tetanusa i hripavca (acelularno) (DTPa) prema Programu obveznih cijepljenja u Hrvatskoj od 2008. do 2010. godine, zatraženi su od cjepitelja (telefonom, dopisom – poštom, telefaksom ili elektronskom poštom, ili posjetom) dodatni podaci o primijenjenoj terapiji, veličini lokalne reakcije i trajanju lokalne reakcije. Predviđeno je upisivanje svih ovih podataka u službeni obrazac za prijavu nuspojave cijepljenja, međutim, najčešće nedostaju u prijavama podaci o ranije primljenim dozama, datumima ranije primljenih doza cjepiva, trajanju reakcije i veličina reakcije se vrlo rijetko precizno navede.

Opsežna lokalna reakcija je definirana oteklinom ili crvenilom koje je najvećim promjerom veliko barem 5 centimetara (cm).

Radi stratificirane analize prema veličini lokalne reakcije, opsežne reakcije su klasificirane u tri kategorije: promjer crvenila/otekline od 5 do 10 cm; 10,1 do 15 cm; veće od 15 cm u skladu sa preporukama Brighton Collaboration grupe za standardizaciju definicija nuspojava cijepljenja (59).

Za svrstavanje lokalne reakcije u kategoriju primijenjen je najveći promjer koji je crvenilo ili oteklina imala za vrijeme trajanja, neovisno je li to bilo na dan nastanka ili kasnije. Kao

zasebna kategorija obrađene su otekline koje zahvaćaju ekstremitet cijelom cirkumferencijom, neovisno o veličini u centimetrima

Početak trajanja lokalne reakcije definiran je datumom kada je roditelj/skrbnik uočio ili liječnik dijagnosticirao postojanje crvenila i/ili otekline, a prestanak trajanja je definiran kao datum kada su se u potpunosti povukli oteklina i crvenilo. Ako je lokalna reakcija nestala isti dan kad je nastala to se računa kao trajanje reakcije jedan dan, ako reakcija nestane dan nakon nastanka to se računa kao trajanje od dva dana itd.

S obzirom na različit sastav kombiniranih cjepiva koja sadrže acelularnu pertusis komponentu koja su u primjeni u Hrvatskoj, utjecaj terapije na trajanje opsežnih lokalnih reakcija je obrađen zbirno i zasebno za cjepiva DTPa-IPV-Hib (5u1) i DTPa ("3u1").

4.2. Podaci iz uvida u zdravstvene kartone:

Radi procjene učestalosti javljanja roditelja cjepitelju zbog pojave opsežne lokalne reakcije, pregledani su kartoni djece rođene od 2007. do 2010. godine u četiri pedijatrijske ordinacije (dvije u Novom Zagrebu, jedna u Dubravi i jedna u centru Zagreba). Ordinacije su odabrane na temelju velikog broja djece u skrbi.

Podaci o primijenjenim cjepivima kod djece su sakupljeni prema strukturiranom upitniku i anonimno, tj. bez prikupljanja osobnih identifikatora cijepljene djece.

Za svako provedeno cijepljenje prikupljeni su slijedeći podaci:

- Dob djeteta (u mjesecima)
- Cjepivo (DTPa-IPV-Hib, DTPa, ostalo - npr. DTPa-IPV-HepB/Hib, tzv. "6u1")
- Doza cjepiva u slijedu cijepjenja (prva, druga, treća, četvrta, peta)
- Razmak između prethodne doze i doze nakon koje se javila nuspojava (u mjesecima)
- Najveći promjer otekline/crvenila (u centimetrima)
- Primijenjena terapija (generičko ime lijeka, način primjene, doziranje, trajanje primjene)
- Trajanje nuspojave (u danima)

Ovi su podaci upotrijebljeni i za procjenu utjecaja razmaka od prethodne doze i dobi u vrijeme cijepjenja na učestalost javljanja opsežnih lokalnih reakcija.

Statistička analiza je provedena uz pomoć EPI Info (CDC EPI Info verzija 6.0) i SPSS verzija 19.0 programa (IBM SPSS Statistics 19.0 neograničena desktop licenca, 1 korisnik Hrvatski zavod za javno zdravstvo (SPSS ID: # 729038).

Podaci o trajanju nuspojave u ovisnosti o primijenjenoj terapiji (stratificirani prema veličini i prema broju ranije primljenih doza) analizirani su Kruskal-Wallis testom i Willcoxon-Mann-Whitney testom.

5. Rezultati

5.1. Podaci iz uvida u zdravstvene kartone:

5.1. a) Učestalost dolaska pedijatru zbog opsežne lokalne reakcije nakon cijepljenja:

U tablici 1. prikazano je koliko je cijepljenja evidentirano prema vrsti cjepiva i redoslijedu u slijedu cijepljenja, te koliko je nuspojava zabilježeno.

Tablica 1. Zbirni podaci o cijepljenjima iz primarne zdravstvene zaštite

Cjepivo	Broj doza u primovakcinaciji	Broj zabilježenih nuspojava u primovakcinaciji	Broj doza u revakcinaciji	Broj zabilježenih nuspojava u revakcinaciji
Pediacel	2114	4	791	6
Infanrix	361	2	123	0
Infanrix-IPV/Hib	151	0	26	0
Infanrix Hexa	329	0	101	2
Ukupno	2955	6	1041	8

Ukupno, na 3996 doza cjepiva koje sadrži acelularnu pertusis komponentu, zabilježeno je 14 opsežnih lokalnih reakcija (0,35%). Ove nuspojave nisu prijavljene u Registar nuspojava cijepljenja.

Od toga, 6/2955 (0,2%) (interval pouzdanosti (CI) 0,08%-0,4%) u primovakcinaciji te 8/1041 (0,8%) (CI 0,4 – 1,5%) u revakcinaciji. Opsežne lokalne reakcije su zabilježene u zdravstvenim kartonima djece nakon docjepljivanja aP cjepivom statistički značajno češće, nego u primovakcinaciji ($p=0,0187$).

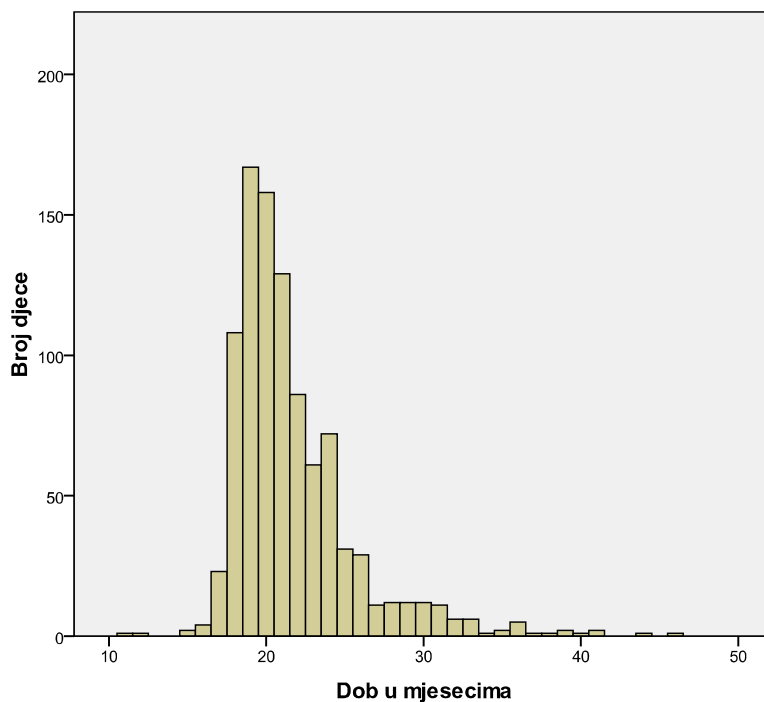
Veća učestalost javljanja opsežnih lokalnih reakcija u docjepljivanju, koja je vidljiva u ukupnom broju primijenjenih doza cjepiva, vidljiva je i kod Pediacel cjepiva ako se zasebno analizira. Zabilježeno je deset opsežnih lokalnih reakcija nakon primjene Pediacela 10/2905 (0,3442%). Od toga, četiri su se javile u primovakcinaciji, a šest u docjepljivanju. Učestalost opsežnih lokalnih reakcija nakon primjene pediacela u primovakcinaciji je 4/2114 (0,1892%), a u docjepljivanju 6/791 (0,7585%), što je statistički značajna razlika ($p=0,048$). Kod Infanrix grupe cjepiva (Infanrix, Infanrix-IPV/Hib i Infanrix Hexa), također je učestalost javljanja opsežnih lokalnih reakcija više u docjepljivanju, nego u primarnom slijedu cijepljenja. Zabilježene su četiri opsežne lokalne reakcije nakon primjene Infanrix grupe

cjepiva. Učestalost zabilježenih opsežnih lokalnih reakcija nakon primjene Infanrix grupe cjepiva 4/1091 (0,3666%) je slična učestalosti uočenoj kod Pediacela. Na Infanrix grupu cjepiva također je veća učestalost javljanja zbog nuspojava u docjepljivanju, nego u primarnom cijepljenju. U primarnom cijepljenju, učestalost javljanja zbog opsežnih lokalnih reakcija je 2/841 (0,2378%), a u docjepljivanju je 2/250 (0,8%). Ova razlika je jednako velika kao kod Pediacela, ali zbog malog broja događaja, nije statistički značajna. Razlika učestalosti ukupnih nuspojava na Pediacel (0,344%) u odnosu na Infanrix grupu cjepiva (0,367%) nije statistički značajna ($p=0,846$).

5.1. b) Dob u vrijeme cijepljenja u docjepljivanju i razmak od prethodne doze

Distribucija dobi djece u vrijeme prvog docjepljivanja (4. doze cjepiva) prikazana je u slici 1.

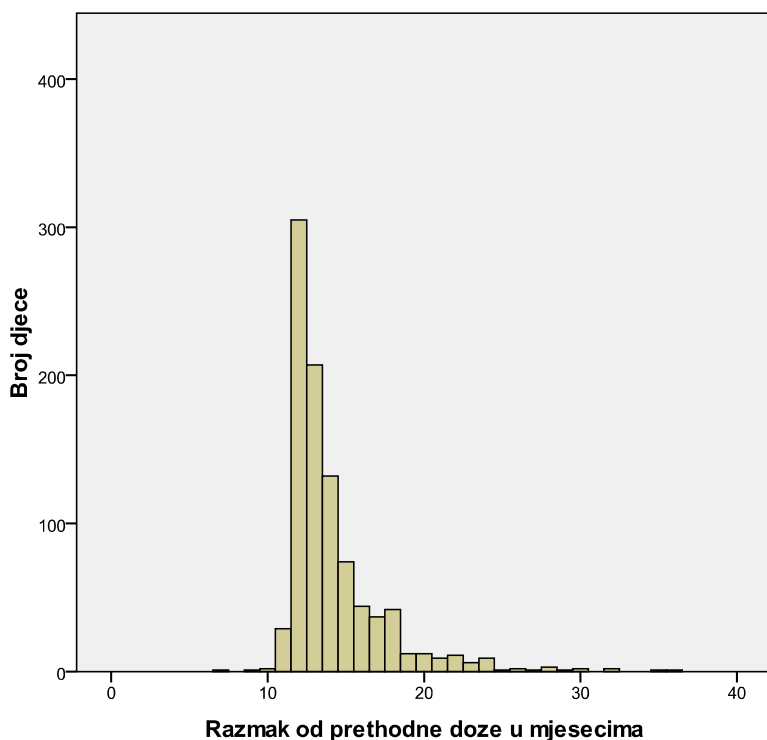
Slika 1: Dob djece u vrijeme prvog docjepljivanja, u mjesecima



U prvoj revakcinaciji (N=959), prosječna dob djece u vrijeme cijepljenja je 21,65 sa standardnom devijacijom 3,95 mjeseci. Prosječna dob onih bez nuspojave je $21,63 \pm 3,94$ mjeseci, a sa nuspojavom je $24,57 \pm 5,59$ mjeseci. Prema tome, dob u vrijeme primjene prve revakcinacije je viša kod djece koja su razvila opsežne lokalne reakcije nego kod djece koja ih nisu imala ($p=0,049$)

U slici 2. prikazana je distribucija razmaka u mjesecima između treće doze primarnog cijepljenja i prvog docjepljivanja

Slika 2: Razmak između treće doze primarnog cijepljenja i prvog docjepljivanja, u mjesecima



U prvoj revakcinaciji (N=959), prosječan razmak od prethodnog cijepljenja je 14,17 sa standardnom devijacijom 3,21 mjeseci. Prosječan razmak od prethodnog cijepljenja kod onih bez nuspojava je $14,15 \pm 3,20$ mjeseci, a kod onih sa nuspojavama je $16,9 \pm 4,11$ mjeseci ($p=0,079$).

U drugoj revakcinaciji, (N=88) prosječna dob cijepljenja je $44,72 \pm 2,87$ mjeseci. Samo je jedno dijete imalo nuspojavu, u dobi od 32 mjeseca.

U drugoj revakcinaciji (N=88), prosječan razmak od prethodnog cijepljenja je $25,2 \pm 2,25$ mjeseci. Dijete koje je imalo opsežnu lokalnu reakciju je cijepljeno 20 mjeseci nakon prve revakcinacije.

5.2. Podaci o nuspojavama:

5.2. a) Opis prikupljenih podataka

Ukupno je tijekom 2008-2010. godine zaprimljeno 770 nuspojava nakon primjene Pediacela (od toga, 318 lokalnih reakcija – 129 ženske djece i 189 muške djece) i 95 prijava nakon primjene Infanrix cjepiva (od toga, 87 lokalnih reakcija – 39 kod ženske djece i 48 kod muške djece).

Anketiranjem pedijatara uspio sam prikupiti detaljne podatke potrebne za analizu kod 223 (87 Ž i 136 M) opsežnih lokalnih reakcija (167 nakon pediacela i 56 nakon Infanrixa).

U statističkoj analizi zajedno su prikazane i analizirane nuspojave za koje su podaci prikupljeni na temelju obveznih prijava (N= 223) i nuspojave nađene pregledom zdravstvenih kartona u ambulancama (N=14).

U slijedećih osam tablica (tablica 2. do tablica 9.) i šest slika (slika 3. do slika 8.) prikazani su deskriptivni podaci o opsežnim lokalnim reakcijama koje su udovoljile kriteriju (promjer crvenila i/ili otekline >5 cm).

Tablica 2. Distribucija opsežnih lokalnih reakcija prema cjepivu

Cjepivo	Broj	%
Infanrix grupa	60	25,3
Pediacel	177	74,7
Ukupno	237	100,0

U tablici 2. prikazana je distribucija opsežnih reakcija prema vrsti cjepiva. Od 237 nuspojava podložnih analizi, 177 je nastalo nakon primjene Pediacela, a 60 nakon primjene Infanrix grupe cjepiva (dvije nakon primjene Infanrix Hexa cjepiva, a 58 nakon primjene Infanrix cjepiva). Uočljiva je nejednakost prijava opsežnih lokalnih reakcija prema vrsti cjepiva. Tri četvrtine prijavljenih opsežnih lokalnih reakcija nastalo je nakon Pediacel cjepiva ($\chi^2=57,76$, $df=1$, $p<0,001$).

Tablica 3. Distribucija djece s opsežnim lokalnim reakcijama po spolu.

Spol	Broj	%
Nepoznat	14	5,9
Ženski	87	36,7
Muški	136	57,4
Ukupno	237	100,0

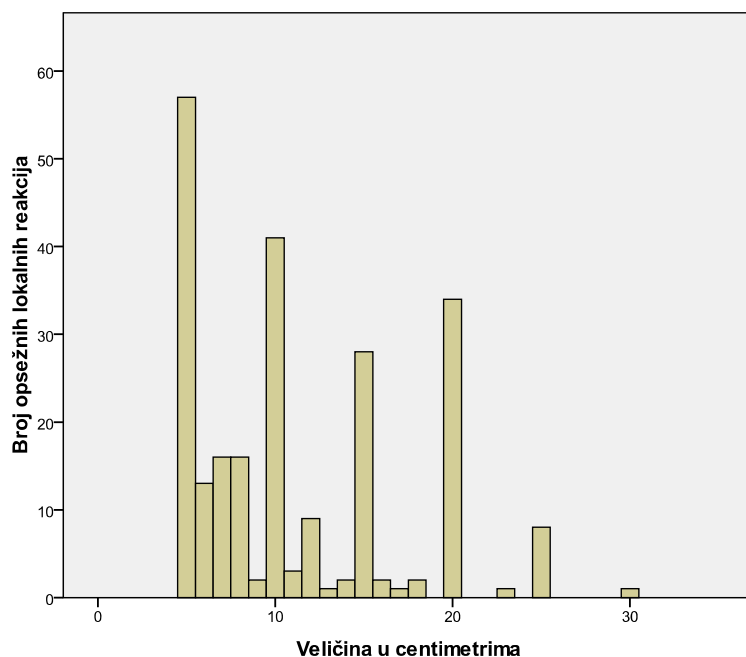
Za 14 nuspojave nije poznat spol djeteta, dok je u 87 slučajeva dijete bilo ženskog, a u 136 slučajeva muškog spola. Razlika u raspodjeli prijave opsežnih lokalnih reakcija prema spolu je statistički značajna ($\chi^2=11,26$, $df=1$, $p<0,001$)

Tablica 4. Distribucija opsežnih lokalnih reakcija prema redosljedu doze u slijedu cijepljenja

Doza u slijedu		Broj	%
Primarno cijepljenje	1	23	9,7
	2	13	5,5
	3	10	4,2
Docjepljivanje	4	135	57,0
	5	56	23,6
Total		237	100,0

Većina prijavljenih opsežnih lokalnih reakcija nastala je nakon docjepljivanja (80,6%), a manji dio nakon jedne od tri doze u primovakcinaciji (19,4%), što ukazuje na izrazito nejednoliku distribuciju prijavljenih opsežnih lokalnih reakcija prema dozi u slijedu cijepljenja ($\chi^2=88,71$, $df=1$, $p<0,001$).

Slika 3. Distribucija opsežnih lokalnih reakcija prema veličini, u centimetrima



Iz histograma se vidi da distribucija nije normalna i da se veličina nuspojave grupira na okruglim brojevima (5, 10, 15, 20 i 25 cm), što je posljedica retrospektivnog prikupljanja podataka. Naime, za nuspojave kojima nije u vrijeme posjeta liječniku izmjerena veličina, liječnici su na temelju sjećanja zaokruživali veličinu na okrugle brojeve.

Tablica 5. Distribucija opsežnih lokalnih reakcija prema primijenjenoj terapiji

Terapija	Broj	%
Bez medikamentozne terapije – samo hladni oblozi	97	40,9
Nesteroidni analgetici/antipiretici peroralno	91	38,4
Glukokortikoidi parenteralno	12	5,1
Antihistaminici peroralno ili parenteralno	25	10,5
Glukokortikoidi parenteralno i antihistaminici parenteralno ili peroralno	12	5,1
Ukupno	237	100,0

Iz tablice 5. vidljivo je da je većina opsežnih lokalnih reakcija tretirana samo hladnim oblozima ili oblozima i analgeticima. Razlika u raspodjeli opsežnih lokalnih reakcija prema odabiru terapije je statistički značajna ($\chi^2=155,47$, $df=4$, $p<0,001$)

Analgetici su primjenjivani peroralno u obliku sirupa u uobičajenim dozama. Najčešće su primjenjivani paracetamol (40 mg/kg/dan podijeljeno u tri do četiri doze) i ibuprofen (20 mg/kg/dan podijeljeno u tri do četiri doze). Vrlo rijetko primijenjen je diklofenaknatrij u obliku supozitorija (0,5 do 2 mg/kg/dan podijeljeno u dvije do tri doze)

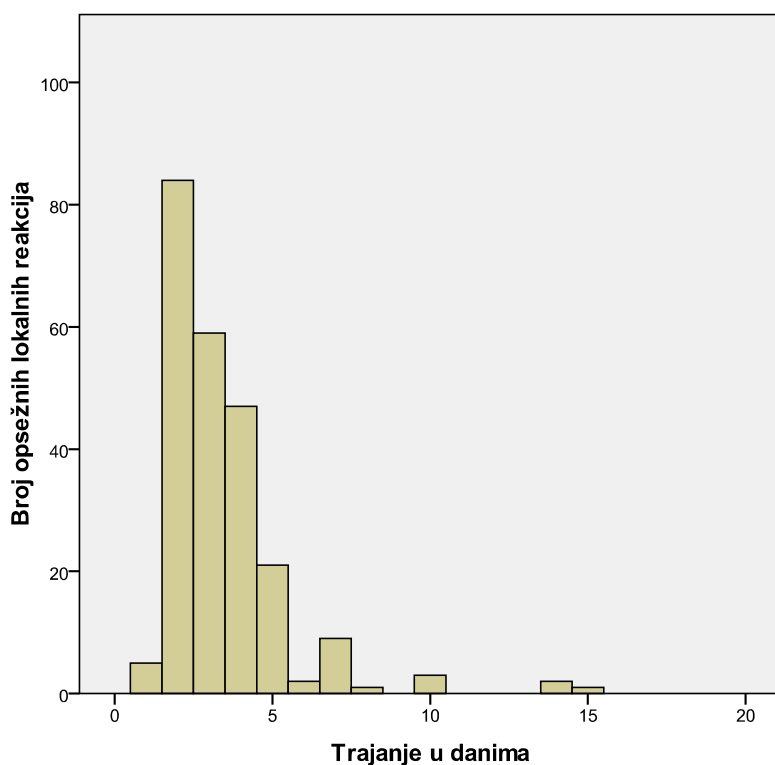
Glukokortikoidi su primjenjivani jednokratno u obliku intramuskularne injekcije (metilprednizolon u jednokratnoj dozi od 15 mg intramuskularno ili deksametazon u jednokratnoj dozi od 0,1 mg/kg). Samo u dva slučaja glukokortikoidi su primijenjeni još jednom slijedeći dan.

Antihistaminici su uglavnom primjenjivani peroralno. Propisivani su loratadine u dozi od 5mg jednom dnevno kod djece starije od dvije godine, te dimetindenmaleat kod mlađe djece u dozi od 0,1 mg/kg/dan podijeljeno u tri doze. Samo u dva slučaja primijenjen je kloropiramidklorid intramuskularno u jednokratnoj dozi od 5 mg.

Primjena glukokortikoida i/ili antihistaminika ne isključuje primjenu analgetika.

U smislu preciznosti podataka o primijenjenoj terapiji, najbolje je definirana terapija kod djece koja nisu primila nikakvu medikamentoznu terapiju te kod djece koja su primila glukokortikoide parenteralno. Za djecu koja su primala peroralno analgetike/antipiretike i antihistaminike nema podataka o trajanju terapije. Većina je primala terapiju do početka povlačenja lokalne reakcije, tj. dva-do tri dana, međutim ne mogu znati u kojoj su mjeri redovno uzimali preporučenu terapiju.

Slika 4: Trajanje opsežnih lokalnih reakcija u danima



Iz histograma je vidljivo da je najveći dio reakcija trajao dva dana. Većina (80,3%) reakcija trajala je dva do četiri dana.

Tablica 6: Zahvaćenost cijelog obima ekstremiteta oteklinom

Oteklina cijelim obimom	Broj	%
Ne	166	70,0
Da	68	28,7
Nedostaje podatak	3	1,3
Ukupno	237	100,0

U tablici 6. prikazano je koliko opsežnih lokalnih reakcija je karakterizirano oteklinom koja zahvaća cijeli opseg ekstremiteta (bedra ili nadlaktice). Više od četvrtine opsežnih lokalnih reakcija zahvatilo je ekstremitet cijelim opsegom, što upućuje na zaključak da je veća vjerojatnost prijavljivanja nuspojave koja je veća.

Radi postizanja navedenih ciljeva istraživanja, varijable dob u vrijeme cijepljenja, razmak od prethodne doze cijepljenja i broj ranije primljenih doza acelularnog cjepiva, potrebne su za analizu samo za nuspojave koje su nastale u docjepljivanju.

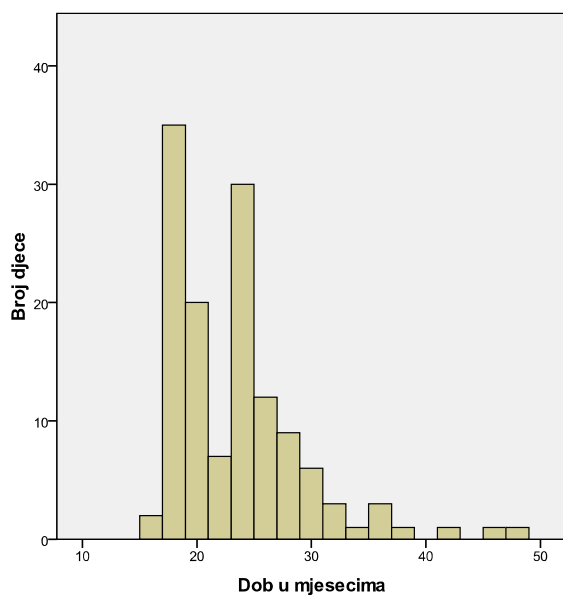
Tablica 7: Dob u vrijeme cijepljenja kod djece koja su razvila opsežnu lokalnu reakciju nakon četvrte i pete doze cijepljenja

Četvrta doza (1. docjepljivane)			Peta doza (2. docjepljivanje)		
Dob u vrijeme cijepljenja (mjeseci)	Broj	%	Dob u vrijeme cijepljenja (mjeseci)	Broj	%
16	2	1,5	32	1	1,8
17	2	1,5	36	1	1,8
18	33	24,4	41	4	7,1
19	10	7,4	42	8	14,3
20	10	7,4	43	11	19,6
21	4	3,0	45	2	3,6
22	3	2,2	46	4	7,1
23	10	7,4	47	3	5,4
24	20	14,8	48	9	16,1
25	5	3,7	49	2	3,6
26	7	5,2	50	2	3,6
27	4	3,0	51	1	1,8
28	5	3,7	52	2	3,6
29	4	3,0	54	2	3,6
30	2	1,5	55	1	1,8
31	1	0,7	59	1	1,8
32	2	1,5	66	2	3,6
33	1	0,7			
35	2	1,5			
36	1	0,7			
38	1	0,7			
42	1	0,7			
46	1	0,7			
48	1	0,7			
Nedostaje podatak	3	2,2			
Ukupno	135	100,0	Ukupno	56	100,0

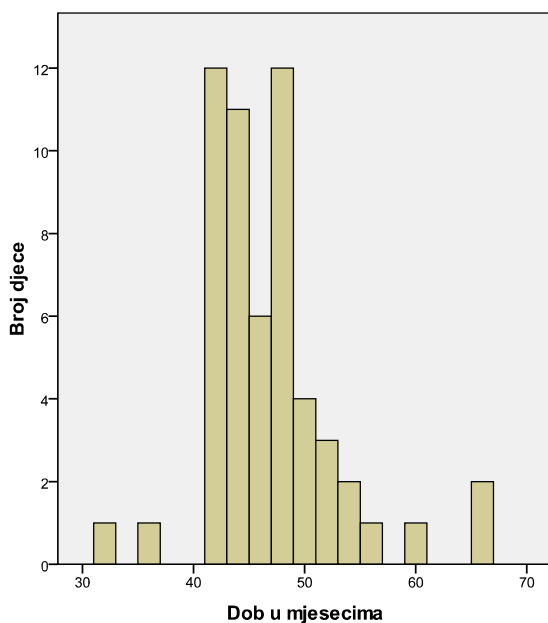
Iz tablice je vidljivo da je većina djece (66,6%) u vrijeme cijepljenja bila u dobi od 18 do 24 mjeseci starosti. Dob u vrijeme primjene pete doze je u većine djece (73,2%) koja su razvila nuspojave od 41 do 48 mjeseci.

Dob djece u vrijeme cijepjenja u prvom docjepljivanju koje je rezultiralo opsežnom lokalnom reakcijom grafički je prikazana u slici 5, a dob djece u vrijeme drugog docjepljivanja koje je rezultiralo opsežnom lokalnom reakcijom prikazana je u slici 6.

Slika 5: Dob djece u vrijeme prvog docjepljivanja koje je rezultiralo opsežnom lokalnom reakcijom, u mjesecima



Slika 6: Dob djece u vrijeme drugog docjepljivanja koje je rezultiralo opsežnom lokalnom reakcijom, u mjesecima



Tablica 8. prikazuje vremenski razmak od prethodne doze cijepljenja za ona cijepljenja koja su rezultirala opsežnim lokalnim reakcijama u docjepljivanju.

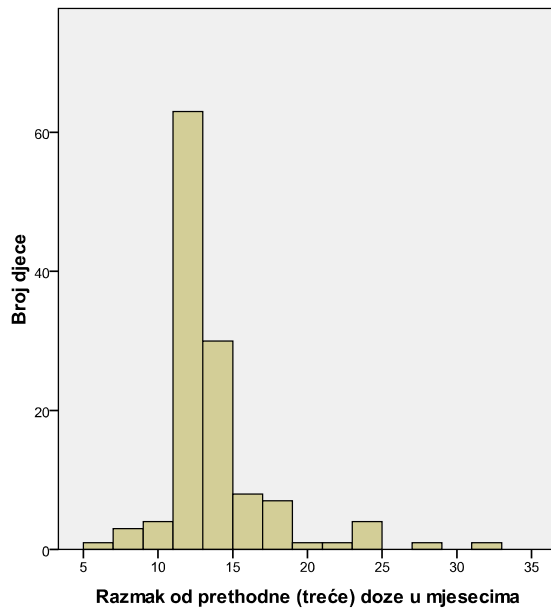
Tablica 8: Vremenski razmak od prethodne doze u mjesecima

Četvrta doza (1. docjepljivanje)			Peta doza (2. docjepljivanje)		
Razmak od prethodne doze (mjeseci)	Broj	%	Razmak od prethodne doze (mjeseci)	Broj	%
6	1	0,7	15	1	1,8
7	2	1,5	18	2	3,6
8	1	0,7	20	2	3,6
9	3	2,2	23	2	3,6
10	1	0,7	24	21	38,2
11	8	5,9	25	12	21,8
12	55	40,7	26	2	3,6
13	23	17,0	27	3	5,5
14	7	5,2	29	1	1,8
15	5	3,7	30	1	1,8
16	3	2,2	31	3	5,5
17	4	3,0	33	1	1,8
18	3	2,2	34	1	1,8
19	1	0,7	36	1	1,8
22	1	0,7	38	1	1,8
23	1	0,7	42	1	1,8
24	3	2,2			
28	1	0,7			
32	1	0,7			
Nedostaje podatak	11	8,1		1	1,8
Ukupno	135	100,0	Ukupno	56	100,0

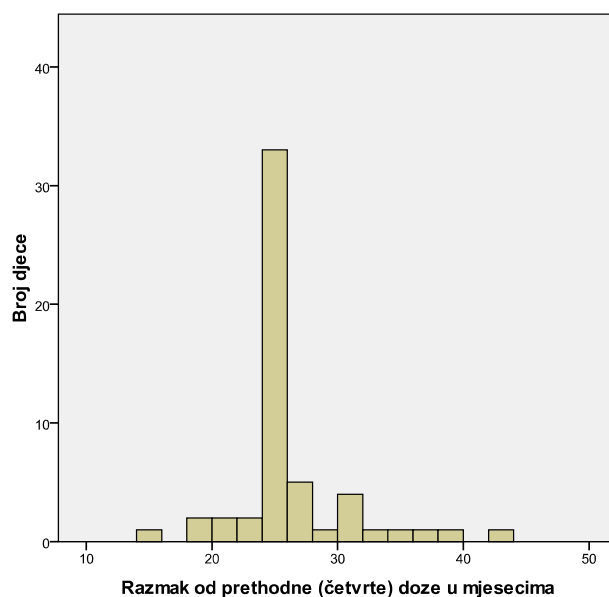
Razmak između treće doze primarnog cijepljenja i prvog docjepljivanja kod djece koja su na prvo docjepljivanje razvila opsežnu lokalnu reakciju je najčešće oko godinu dana, što je u skladu s Programom obveznog cijepljenja. Razmak između drugog i prvog docjepljivanja kod djece koja su na drugu dozu razvila opsežnu lokalnu reakciju je najčešće oko dvije godine, što je također u skladu s Programom obveznog cijepljenja

Razmaci između prvog docjepljivanja koje je rezultiralo opsežnom reakcijom i treće doze primarnog cijepljenja su grafički prikazani u slici 7, a razmaci između prvog docjepljivanja i drugog docjepljivanja kod djece koja su u drugom docjepljivanju razvila opsežnu lokalnu reakciju, prikazani su u slici 8.

Slika 7: Razmaci između prvog docjepljivanja koje je rezultiralo opsežnom reakcijom i treće doze primarnog cijepljenja



Slika 8: Razmaci između prvog docjepljivanja i drugog docjepljivanja kod djece koja su u drugom docjepljivanju razvila opsežnu lokalnu reakciju



Tablica 9: Broj ranije primljenih doza acelularnog cjepiva protiv hripavca (aP) kod djece koja su u docjepljivanju razvila opsežnu lokalnu reakciju

Četvrta doza (1. revakcinacija)			Peta doza (2. revakcinacija)		
Broj ranije primljen doza aP cjepiva	Broj	%	Broj ranije primljen doza aP cjepiva	Broj	%
0	2	1,5	1	3	5,4
1	12	8,9	2	3	5,4
3	116	85,9	3	1	1,8
			4	48	85,7
Nedostaje podatak	5	3,7	Nedostaje podatak	1	1,8
Ukupno	135	100,0	Ukupno	56	100,0

Iz tablice 9. se vidi da je većina djece koja su razvila opsežne lokalne reakcije nakon docjepljivanja, ranije primala isključivo acelularno cjepivo protiv hripavca.

5.2. b) Obrada podataka o cijepljenjima koja su rezultirala opsežnim lokalnim reakcijama

Na početku obrade, analizirana je distribucija zavisne varijable, trajanja opsežne lokalne reakcije, koja je prikazana u slici 4.

S obzirom da distribucija značajno odstupa od normalne, transformacijama vrijednosti trajanja lokalne reakcije, na primjer u logaritmu trajanja smanjeno je odstupanje varijable od normalne distribucije, međutim u nedovoljnoj mjeri da bi bila bliska normalnoj distribuciji. Od 237 nuspojava koje su dostupne za analizu, podatak o trajanju opsežne lokalne reakcije dostupan je za 234 nuspojave.

Sažetak opisa varijabli trajanje opsežne reakcije i logaritma trajanja, prikazan je u tablici 10.

Tablica 10: Opis varijabli trajanje opsežne reakcije i logaritam trajanja

	N	Minimum	Maksimum	Aritm. sredina	Standardna devijacija	Asimetrija (skewness)	
						S	Stand. pogreška
Trajanje opsežne reakcije (dani)	234	1	15	3,41	1,981	2,844	0,159
Logtrajanje	234	0,00	2,71	1,1114	0,45973	0,606	0,159

Iz tablice 10. vidljivo je da logaritam trajanja reakcije manje odstupa od normalne distribucije nego trajanje u danima, ali se transformacijom ne postiže dostatna bliskost normalnoj distribuciji.

Radi procjene učinka nezavisnih varijabli na trajanje opsežnih lokalnih reakcija proveo sam obradu koristeći i stvarne vrijednosti trajanja reakcije u danima primjenom neparametrijskih testova.

Veličina opsežne lokalne reakcije, mjerena u centimetrima, koja je ranije prikazana u slici 3. također značajno odstupa od normalne distribucije i logaritam veličine reakcije ne donosi poboljšanje u smislu manjeg odstupanja od normalne distribucije te sam za analizu koristio stvarnu veličinu u centimetrima.

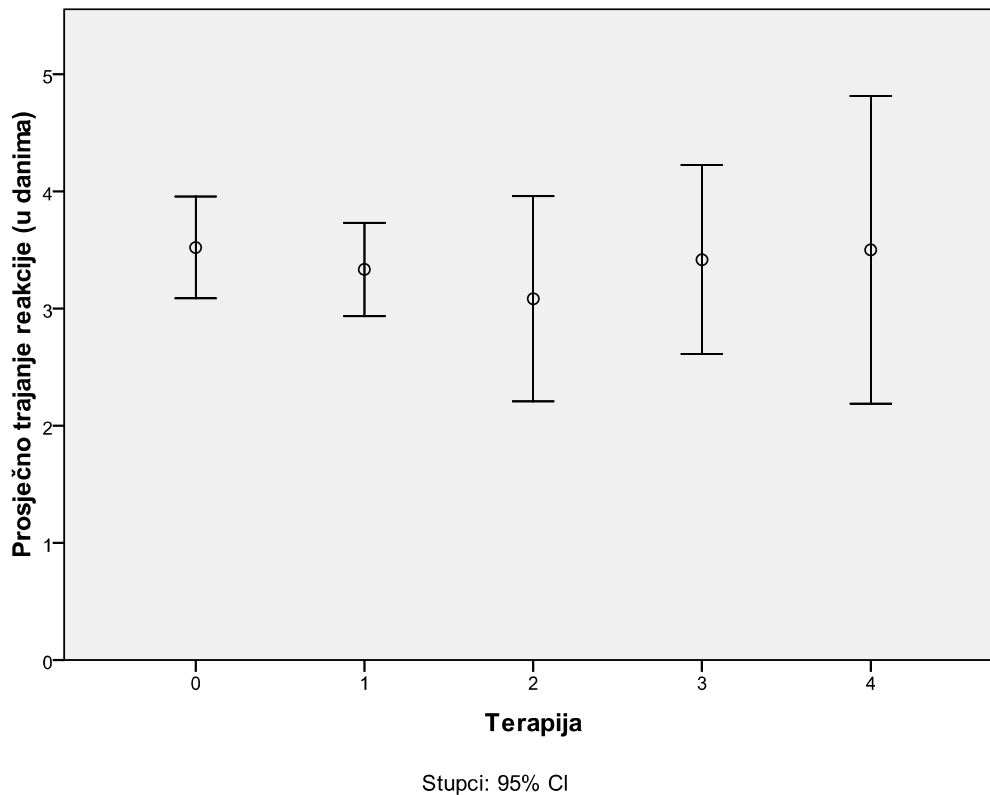
Trajanje opsežnih lokalnih reakcija u odnosu na primijenjenu terapiju prikazano je u tablici 11.

Tablica 11: Trajanje opsežnih lokalnih reakcija u odnosu na primijenjenu terapiju

Terapija	N	Aritm. sredina	Stand. devijacija	Stand. pogr.	95% interval pouzdanosti aritmetičke sredine		Min	Max
					Od	Do		
Bez medikamentozne terapije – samo hladni oblozi	96	3,52	2,142	0,219	3,09	3,95	1	15
Nesteroidni analgetici/antipiretici peroralno	90	3,33	1,908	0,201	2,93	3,73	1	14
Glukokortikoidi parenteralno	12	3,08	1,379	0,398	2,21	3,96	1	5
Antihistaminici peroralno ili parenteralno	24	3,42	1,909	0,390	2,61	4,22	2	10
Glukokortikoidi parenteralno i antihistaminici parenteralno ili peroralno	12	3,50	2,067	0,597	2,19	4,81	2	8
Ukupno	234	3,41	1,981	0,130	3,16	3,67	1	15

Prosječno trajanje lokalne reakcije bilo je 3,42 sa standardnom devijacijom 1,98 dana i rasponom od 1 do 15 dana. Trajanje reakcija je bilo najkraće kod djece koja su primila glukokortikoide, s prosječnom vrijednošću od $3,08 \pm 1,38$ dana, a najdulje kod djece koja su liječena samo hladnim oblozima $3,52 \pm 2,14$ dana.

Slika 9: Prosječno trajanje i 95% intervali pouzdanosti trajanja opsežnih lokalnih reakcija u odnosu na primijenjenu terapiju



Legenda:

0= samo hladni oblozi

1= nesteroidni analgetici/antipiretici peroralno

2= glukokortikoidi parenteralno

3= antihistaminici peroralno ili parenteralno

4= glukokortikoidi parenteralno i antihistaminici parenteralno ili peroralno

U Slici 9. vidljivo je da se 95% intervali pouzdanosti preklapaju kod svih kategorija terapije, što upućuje na zaključak da nema značajne razlike u trajanju opsežne lokalne reakcije u odnosu na primijenjenu terapiju

Dodatno, radi odgovora na osnovno pitanje istraživanja, utječe li odabir terapije na trajanje opsežnih lokalnih reakcija nakon primjene acelularnih cjepiva protiv hripavca, usporedio sam

trajanje reakcija u zavisnosti od primijenjene terapije neparametrijskim Kruskal-Wallis testom.

Tablica 12: Jednosmjerna analiza varijance prema rangovima trajanja nuspojava u odnosu na primijenjenu terapiju – sve nuspojave zajedno

Kruskal-Wallis test - Rangovi

Terapija	N	Srednja vrijednost ranga
Trajanje u danima Hladni oblozi	96	121,34
Nesteroidni analgetici/antipiretici peroralno	90	114,90
Glukokortikoidi parenteralno	12	111,71
Antihistaminici peroralno ili parenteralno	24	116,44
Glukokortikoidi parenteralno i antihistaminici parenteralno ili peroralno	12	114,21
Ukupno	234	

Statistika testa: $\chi^2=0,617$, $df=4$, $p=0,962$

Tablica 12: prikazuje rezultate Kruskal-Wallis ANOVA analize, iz koje je vidljivo da nema statistički značajne razlike u trajanju opsežnih lokalnih reakcija u odnosu na primijenjenu terapiju ($p=0,962$).

Također sam zamijetio da je prosječna veličina opsežne lokalne reakcije u docjepljivanju veća nego u primarnom slijedu cijepljenja, što je prikazano u tablici 13.

Tablica 13: Usporedba veličine opsežnih lokalnih reakcija u primarnom cijepljenju u odnosu na docjepljivanje.

	Doza u slijedu cijepljenja	N	Aritmet. sredina	Stand. Devijacija	Std. pogreška
Veličina u cm	Primarno cijepljenje	46	9,02	4,674	0,689
	Docjepljivanje	191	11,71	6,095	0,441

Lokalne opsežne reakcije su nakon primovakcinaciji bile u prosjeku manje ($9,02 \pm 4,67$ cm) nego nakon docjepljivanja ($11,71 \pm 6,1$ cm). Ova se razlika u veličini reakcije pokazala statistički značajnom Wilcoxon-Mann-Whitney U-testom ($p=0,006$).

S obzirom na značajnu razliku u veličini reakcije u ovisnosti o dozi u slijedu cijepljenja, utjecaj terapije na trajanje sam analizirao stratificirano, prema dozi u slijedu cijepljenja.

Proveo sam Kruskal-Wallis ANOVA test radi provjere utjecaja terapije na trajanje nuspojave zasebno za nuspojave nastale u primovakcinaciji, za nuspojave nastale nakon prvog docjepljivanja, te za one nastale nakon drugog docjepljivanja.

Rezultati su prikazani na tablicama 14, 15 i 16. Na ovaj način, prema slijedu cijepljenja stratificirane nuspojave, ne pokazuju povezanost primijenjene terapije s trajanjem opsežnih lokalnih reakcija.

Tablica 14: Jednosmjerna analiza varijance prema rangovima trajanja nuspojava nakon primarnog cijepljenja u odnosu na primijenjenu terapiju.

Kruskal-Wallis test - Rangovi

Terapija	N	Srednja vrijednost ranga
Trajanje u danima Hladni oblozi	14	24,32
Nesteroidni analgetici/antipiretici peroralno	28	23,98
Glukokortikoidi parenteralno	2	9,75
Antihistaminici peroralno ili parenteralno	2	24,75
Ukupno	46	

Statistika testa: $\chi^2=2,645$, $df=3$, $p=0,450$

Tablica 15: Jednosmjerna analiza varijance prema rangovima trajanja nuspojava nakon prvog docjepljivanja u odnosu na primijenjenu terapiju

Kruskal-Wallis test - Rangovi

Terapija	N	Srednja vrijednost ranga
Trajanje u danima Hladni oblozi	54	64,54
Nesteroidni analgetici/antipiretici peroralno	48	68,72
Glukokortikoidi parenteralno	8	64,75
Antihistaminici peroralno ili parenteralno	13	73,96
Glukokortikoidi parenteralno i antihistaminici parenteralno ili peroralno	12	62,92
Ukupno	135	

Statistika testa: $\chi^2=0,624$, $df=4$, $p=0,960$

Tablica 16: Jednosmjerna analiza varijance prema rangovima trajanja nuspojava nakon drugog docjepljivanja u odnosu na primijenjenu terapiju

Kruskal-Wallis test - Rangovi

Terapija	N	Srednja vrijednost ranga
Trajanje u danima Hladni oblozi	28	28,00
Nesteroidni analgetici/antipiretici peroralno	14	28,21
Glukokortikoidi parenteralno	2	39,50
Antihistaminici peroralno ili parenteralno	9	19,22
Ukupno	53	

Statistika testa: $\chi^2=4,157$, $df=3$, $p=0,245$

U sve tri analize na tablicama 14. do 16. p vrijednost je viša od 0,05. Ovo ukazuje na to da stratificiranjem po dozi u slijedu cijepjenja, radi eliminiranja utjecaja broja doze na trajanje, ne nalazim značajnu razliku u trajanju reakcije ovisno o primijenjenoj terapiji.

Dakako, sama veličina reakcije bi mogla utjecati na trajanje, što sam provjerio Spearmanovim testom korelacije.

Tablica 17: Spearmanova korelacija varijabli veličina reakcije i trajanje reakcije

Korelacije

			Veličina u cm	Trajanje u danima
Spearman ρ	Veličina u cm	Koeficijent korelacije	1,000	,225
		Sig. (2-tailed)		,001
		N	237	234
	Trajanje u danima	Koeficijent korelacije	,225	1,000
		Sig. (2-tailed)	,001	
		N	234	234

S obzirom na p vrijednost od 0,001, korelacija veličine opsežne lokalne reakcije sa trajanjem reakcije je statistički značajna.

Također, uočio sam tendenciju uvođenju glukokortikoida u terapiju kod lokalnih reakcija koje imaju veći promjer. Ovo je vrlo jasno vidljivo iz usporedbe aritmetičkih sredina veličine reakcije u odnosu na primijenjenu terapiju, što je prikazano u tablici 18.

Tablica 18. Usporedba veličine opsežnih lokalnih reakcija u odnosu na primijenjenu terapiju

Terapija	N	Aritm. sredina	Stand. devijacija	Stand. pogr.	95% interval pouzdanosti aritmetičke sredine		Min	Max
					Od	Do		
Bez medikamentozne terapije – samo hladni oblozi	97	10,16	5,022	0,510	9,15	11,18	5	25
Nesteroidni analgetici/antipiretici peroralno	90	10,92	5,810	0,612	9,71	12,14	5	25
Glukokortikoidi parenteralno	12	17,58	6,288	1,815	13,59	21,58	5	25
Antihistaminici peroralno ili parenteralno	25	12,08	6,958	1,392	9,21	14,95	5	30
Glukokortikoidi parenteralno i antihistaminici parenteralno ili peroralno	12	13,25	7,473	2,157	8,50	18,00	5	25
Ukupno	236	11,19	5,945	0,387	10,43	11,95	5	30

Kruskal-Wallis testom se pokazalo da je razlika u veličini lokalnih reakcija u odnosu na odabir terapije statistički značajna ($\chi^2=13,033$, $df=4$, $p=0,011$). Wilcoxon-Mann-Whitney U testom, korištenim u svrhu post-hoc testa, nije se moglo ustanoviti među kojim terapijskim skupinama je razlika statistički značajna, a post-hoc testovima jednosmjerne ANOVE našao sam da je veličina lokalnih reakcija statistički značajno viša u terapijskoj skupini „Glukokortikoidi parenteralno“ nego u skupini „Bez medikamentozne terapije“ i skupini „Nesteroidni analgetici/antipiretici peroralno“, a među drugim skupinama nije bilo statistički značajnih razlika u veličini reakcije.

Na temelju toga se nameće pitanje je li moguće da odabir terapije ipak ima utjecaja na trajanje reakcije, ali se zbog toga što je djelotvornija terapija primijenjena kod većih reakcija koje bi dulje trajale bez terapije, efekt terapije na trajanje poništava. Drugim riječima, morao sam isključiti potencijalni interferirajući utjecaj veličine reakcije na trajanje reakcije, da bih uočio eventualni utjecaj terapije na trajanje.

To sam učinio na taj način da sam kategorizirao opsežne lokalne reakcije u tri kategorije prema veličini reakcije, te proveo Kruskal-Wallis ANOVA test unutar svake kategorije zasebno.

Drugim riječima, poveo sam stratifikaciju prema veličini reakcije, radi poništavanja mogućeg utjecaja veličine reakcije na procjenu utjecaja terapije na trajanje reakcija.

Veličinu nuspojave sam podijelio u kategorije: od 5 do 10 cm (N=145), 10,1 do 15 cm (N=43), te veće od 15 cm (N=49).

Također sam proveo Kruskal-Wallis ANOVA test zasebno za reakcije kod kojih je otekлина zahvaćala cijelu cirkumferenciju ekstremiteta (neovisno o veličini u centimetrima) (N=68).

Niti jedna od stratificiranih analiza varijanci nije pokazala statistički značajan utjecaj terapije na trajanje reakcije.

Ilustracije radi, tablica 19. prikazuje trajanje lokalnih reakcija prema primijenjenoj terapiji, analizirano samo za nuspojave koje su veće od 15 centimetara. Nema značajne razlike u trajanju nuspojava, analizirano Kruskal-Wallisovim testom. Također, niti kod lokalnih reakcija veličine do 10 centimetara, kao ni kod reakcija veličine 10,1 do 15 centimetara, nije nađena značajna razlika u trajanju nuspojava ovisno o terapiji. Upadljivo je da su kod 11 lokalnih reakcija većih od 15 cm u promjeru, primijenjeni samo hladni oblozi, a reakcije kod ove djece nisu trajale dulje nego kod djece kojoj su administrirani lijekovi.

Tablica 19: Trajanje opsežnih lokalnih reakcija u odnosu na primijenjenu terapiju, samo reakcije veće od 15 centimetara

Terapija	N	Aritm. sredina	Stand. devijacija	Stand. pogr.	95% interval pouzdanosti aritmetičke sredine		Min	Max
					Od	Do		
Bez medikamentozne terapije – samo hladni oblozi	11	3,73	1,679	0,506	2,60	4,86	1	7
Nesteroidni analgetici/antipiretici peroralno	18	4,11	2,111	0,498	3,06	5,16	1	10
Glukokortikoidi parenteralno	8	3,13	1,246	0,441	2,08	4,17	2	5
Antihistaminici peroralno ili parenteralno	7	3,71	1,254	0,474	2,55	4,87	2	5
Glukokortikoidi parenteralno i antihistaminici parenteralno ili peroralno	5	3,80	2,683	1,200	0,47	7,13	2	8
Ukupno	49	3,78	1,817	0,260	3,25	4,30	1	10

Kruskal-Wallisovim testom nije nađena statistički značajna razlika u trajanju opsežnih lokalnih reakcija u ovisnosti o terapiji kod ovdje prikazanih nuspojava većih od 15 cm ($\chi^2=2,637$, $df=4$, $p=0,620$), kao niti kod drugih kategorija veličine reakcije.

Također, analizirao sam eventualni utjecaj terapije na trajanje reakcija na taj način da terapiju grupiram u tri kategorije: samo oblozi, oblozi i analgetici/antipiretici, te da preostale tri kategorije (glukokortikoidi, antihistaminici, glukokortikoidi i antihistaminici) grupiram u jednu kategoriju. Niti na ovaj način grupirana terapija nije imali statistički značajan utjecaj na trajanje terapije.

Ilustracije radi, ovdje prilažem tablicu 20. koja prikazuje trajanje lokalnih reakcija (svih zajedno) prema ovako grupiranim terapijskim kategorijama i tablicu 21. koja prikazuje trajanje samo reakcija većih od 15 centimetara prema grupiranim terapijskim kategorijama,

Tablica 20: Trajanje opsežnih lokalnih reakcija u odnosu na primijenjenu terapiju (kategoriziranu u tri skupine)

Terapija	N	Aritm. sredina	Stand. devijacija	Stand. pogr.	95% interval pouzdanosti aritmetičke sredine		Min	Max
					Od	Do		
Bez medikamentozne terapije – samo hladni oblozi	96	3,52	2,142	0,219	3,09	3,95	1	15
Nesteroidni analgetici/antipiretici peroralno	90	3,33	1,908	0,201	2,93	3,73	1	14
Glukokortikoidi, antihistaminici, te glukokortikoidi i antihistaminici	48	3,35	1,804	0,260	2,83	3,88	1	10
Ukupno	234	3,41	1,981	0,130	3,16	3,67	1	15

Kruskal-Wallisovim testom nije nađena statistički značajna razlika u trajanju opsežnih lokalnih reakcija u ovisnosti o terapiji kategoriziranoj u tri skupine kod ovdje prikazanih nuspojava većih od 15 cm ($\chi^2=0,564$, $df=2$, $p=0,754$).

Tablica 21: Trajanje opsežnih lokalnih reakcija u odnosu na primijenjenu terapiju (kategoriziranu u tri skupine), samo reakcije veće od 15 centimetara

Terapija	N	Aritm. sredina	Stand. devijacija	Stand. pogr.	95% interval pouzdanosti aritmetičke sredine		Min	Max
					Od	Do		
Bez medikamentozne terapije – samo hladni oblozi	11	3,73	1,679	0,506	2,60	4,86	1	7
Nesteroidni analgetici/antipiretici peroralno	18	4,11	2,111	0,498	3,06	5,16	1	10
Glukokortikoidi, antihistaminici, te glukokortikoidi i antihistaminici	20	3,50	1,638	0,366	2,73	4,27	2	8
Ukupno	49	3,78	1,817	0,260	3,25	4,30	1	10

Kruskal-Wallisovim testom nije nađena statistički značajna razlika u trajanju opsežnih lokalnih reakcija u ovisnosti o terapiji kategoriziranoj u tri skupine kod ovdje prikazanih nuspojava većih od 15 cm ($\chi^2=0,931$, $df=2$, $p=0,628$).

5.3. Usporedba osobitosti cijepljenja koja su rezultirala nuspojavama i cijepljenja koja nisu rezultirala nuspojavama, prikupljenih iz zdravstvenih kartona:

Učestalost javljanja opsežnih lokalnih reakcija u docjepljivanju sam procijenio u odnosu na broj ranije primljenih doza i u odnosu na vrijeme koje je proteklo od prethodne doze na taj način da sam usporedio aritmetičke sredine ispitivanih varijabli kod cijepljenja koja su rezultirala opsežnim lokalnim reakcijama (iz prijave nuspojava i nađene pregledom zdravstvenih kartona) sa aritmetičkim sredinama tih varijabli kod cijepljenja koja nisu rezultirala opsežnim lokalnim reakcijama (prikupljenim iz zdravstvenih kartona).

Rezultati su prikazani u tablici 22.

Tablica 22: Usporedba cijepljenja koja su rezultirala opsežnim lokalnim reakcijama sa cijepljenjima koja nisu rezultirala lokalnim reakcijama, po dobi u vrijeme cijepljenja, razmaku od prethodne doze i broju ranije primljenih doza acelularnog cjepiva protiv hripavca.

Četvrta doza (1. revakcinacija)			
	Cijepljenja koja su rezultirala nuspojavama (N=135)	Cijepljenja koja nisu rezultirala nuspojavama (N=942)	Usporedba aritmetičke sredine p-vrijednost
Dob u vrijeme cijepljenja (mjeseci)	23,1 ± 5,74	21,63 ± 3,94	0,0045
Razmak od prethodne doze (mjeseci)	13,31 ± 3,65	14,15 ± 3,20	0,0121
Broj prethodno primljenih doza acelularnog pertusis cjepiva	2,77 ± 0,68	2,9 ± 0,41	0,024
Peta doza (2. revakcinacija)			
	Cijepljenja koja su rezultirala nuspojavama (N=56)	Cijepljenja koja nisu rezultirala nuspojavama (N=88)	Usporedba aritmetičke sredine p-vrijednost
Dob u vrijeme cijepljenja (mjeseci)	46,34 ± 6,00	44,72 ± 2,87	0,031
Razmak od prethodne doze (mjeseci)	25,62 ± 4,60	25,21 ± 2,25	0,48
Broj prethodno primljenih doza acelularnog pertusis cjepiva	3,73 ± 0,83	3,6 ± 0,81	0,20

Prosječna dob djece s nuspojavama nakon prve revakcinacije je 23,1 ± 5,74 mjeseci, što je statistički značajno viša dob od cijepljene djece koja nisu razvila nuspojave (21,63 ± 3,94 mjeseci) (p=0,0045).

Kad se sve prijavljene nuspojave nakon prve revakcinacije usporede sa ambulantnima bez nuspojave s obzirom na razmak koji je protekao od treće doze primarnog cijepljenja,

prosječan razmak od prethodne doze cjepiva djece s nuspojavama je $13,32 \pm 3,65$ mjeseci, što je statistički značajno niža dob od onih bez nuspojava ($14,153 \pm 3,20$ mjeseci) ($p=0,0121$).

Kad se sve prijavljene nuspojave nakon prve revakcinacije usporede sa ambulantnima bez nuspojava, prosječan broj doza acelularnog cjepiva ranije primljenog kod djece s nuspojavama je $2,77 \pm 0,68$ doza, što je statistički značajno niži broj ranije primljenih doza acelularnog cjepiva nego kod djece koja nisu razvila nuspojave ($2,9 \pm 0,41$ doza) (Willcoxon-Mann-Whitney U test, $p=0,024$).

Kad se sve prijavljene nuspojave nakon druge revakcinacije usporede sa ambulantnima bez nuspojava, prosječna dob djece s nuspojavama je $46,34 \pm 6,00$ mjeseci, što je statistički značajno viša dob od onih bez nuspojava ($44,72 \pm 2,87$ mjeseci) ($p=0,031$).

Kad se sve prijavljene nuspojave nakon druge revakcinacije usporede sa ambulantnima bez nuspojava, prosječan razmak od prethodne doze cjepiva djece s nuspojavama je $25,62 \pm 4,60$ mjeseci, što se ne razlikuje statistički značajno od dobi u vrijeme cijepjenja djece koja nisu imala nuspojave ($25,21 \pm 2,25$ mjeseci) ($p=0,48$).

Kad se sve prijavljene nuspojave nakon druge revakcinacije usporede sa ambulantnima bez nuspojava, prosječan broj doza acelularnog cjepiva ranije primljenog kod djece s nuspojavama je $3,73 \pm 0,83$ doza, što se statistički ne razlikuje značajno od broja ranije primljenih doza acelularnog cjepiva kod djece koja nisu imala nuspojave ($3,6 \pm 0,81$ doza) (Willcoxon-Mann-Whitney U test, $p=0,20$).

6. Rasprava

Prema dizajnu istraživanja, riječ je o retrospektivnoj opservacijskoj studiji. Iz prikupljenih podataka procijenio sam učestalost traženja liječničke pomoći zbog opsežnih lokalnih reakcija kod djece cijepljene acelularnim cjepivom protiv hripavca, obuhvat prijavljivanja opsežnih lokalnih reakcija nakon cijepljenja, terapijski pristup opsežnim lokalnim reakcijama, te utjecaj primijenjene medikamentozne terapije na trajanje nuspojave.

Učestalost javljanja liječniku zbog opsežne lokalne reakcije je na ispitanom uzorku zdravstvenih kartona, niža od očekivane učestalosti ovih nuspojava. U pedijatrijskim ambulantom sam pronašao 0,2% (CI 0,08%-0,4%) opsežnih lokalnih reakcija nakon neke od doza u primarnom slijedu cijepljenja i 0,8% (CI 0,4 – 1,5%) nakon docijepljivanja.

Sažetak opisa svojstava lijeka za cjepiva Pediacel (DTPa-IPV-Hib s pertusis komponentom koja sadrži pet antigena) navodi da je u kliničkim ispitivanjima kod 16% dojenčadi u primarnom slijedu cijepljenja uočena lokalna reakcija umjerenog do snažnog intenziteta.

Sažetak opisa svojstava lijeka za Infanrix cjepivo (DTPa cjepiva s pertusis komponentom koja sadrži tri antigena) navodi da kada se doza docijepljivanja daje između 4. i 6. godine života lokalizirana oteklina veća od 5 cm može se javiti kod više od 10% cijepljene djece, a difuzna oteklina u 1 do 10% cijepljene djece.

Nije za očekivati da su ova cjepiva u Hrvatskoj znatno manje reaktogena nego u zemljama u kojima su provedena klinička ispitivanja cjepiva. Činjenica da tek dio roditelja čija djeca razviju opsežnu lokalnu reakciju dovede dijete pedijatru je najvjerojatnije posljedica toga što su pedijatri, koji sad već imaju iskustva s ovim cjepivima, upozorili roditelje na mogućnost nastanka takve nuspojave i dali im upute i objašnjenje da se radi o benignoj nuspojavi koja ne zahtijeva specifičnu intervenciju.

Grupa njemačkih autora je provela ispitivanje stavova roditelja prema cijepljenju i o čimbenicima koji utječu na to da se roditelj javi liječniku s djetetom koje razvije nuspojavu cijepljenja (60). Autori zaključuju da na odluku roditelja da se javi liječniku zbog nuspojave kod djeteta utječe razumijevanje roditelja i očekivanje nastanka nuspojave, kao i načelni stav roditelja prema cijepljenju. U Hrvatskoj još uvijek stav roditelja prema cijepljenju i njihovo razumijevanje mogućnosti nastanka nuspojave prvenstveno ovisi o informacijama koje dobiju od liječnika koji cijepi dijete.

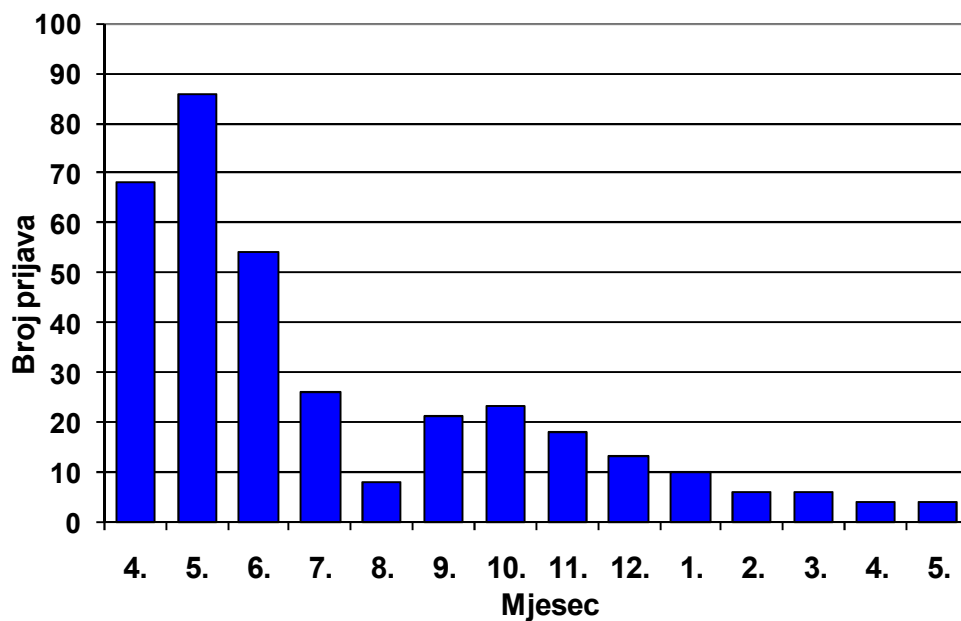
Zbog toga je vrlo velik utjecaj razumijevanja nuspojava od strane pedijatra na odluku roditelja hoće li se s djetetom javiti u ambulantu zbog nuspojave.

Ovo je ilustrirano brojem prijava nuspojave na Pediacel kroz promatrano razdoblje.

U 2008. godini, kada je cijepljenje uvedeno u Program obveznih cijepjenja, pedijatri nisu imali iskustvo s ovim cjepivom i prijavljeno je 316 nuspojave cijepjenja (većinom lokalne reakcije). U 2009. godini prijavljeno 84 nuspojave nakon primjene Pediacela, a 2010. godine samo 38 nuspojave.

Već tijekom 2008. godine se uočio pad prijava nakon nekoliko mjeseci primjene cjepiva (4).

Slika 10: Broj prijava nuspojave na DTPa-IPV-Hib u Hrvatskoj po mjesecima, prema datumu primjene (N=347) – tijekom 14 mjeseci upotrebe, u razdoblju od travnja 2008.do svibnja 2009. godine.



U slici 10. prikazano kretanje broja prijava nuspojave (svih) nakon Pediacela od travnja 2008. godine do svibnja 2009. godine po mjesecima. Izražen je pad broja prijava s vremenom korištenja cjepiva.

Na temelju učestalosti javljanja liječniku zbog opsežne lokalne reakcije u ispitanom uzorku zdravstvenih kartona može se procijeniti obuhvat prijavljivanja nuspojave od strane liječnika

cjepitelja tj. koliki dio nuspojava koje cjepitelji vide, prijave Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo u skladu sa Zakonom o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti,.

S obzirom da je u promatranom razdoblju u Hrvatskoj primijenjeno oko 380000 doza aP cjepiva u primovakcinaciji, za očekivati je da su cjepitelji vidjeli 760 (95% CI: 304-1520) opsežnih lokalnih reakcija nakon primarnog cijepjenja.

Uz incidenciju opsežnih lokalnih reakcija nakon druge doze docjepljivanja uočenu u ispitivanom uzorku zdravstvenih kartona, s obzirom da je u promatranom razdoblju primijenjeno oko 260000 doza aP cjepiva u Hrvatskoj za docjepljivanje, za očekivati je da su cjepitelji vidjeli 2080 (95% CI: 1040-3900) opsežnih lokalnih reakcija nakon docjepljivanja.

U tom razdoblju prijavljeno je 82 lokalne reakcije nakon primovakcinacije i 323 lokalne reakcije nakon docjepljivanja. Anketiranjem liječnika koji su prijavili ove lokalne reakcije sam uspio identificirati 46 opsežnih lokalnih reakcija nakon primovakcinacije i 191 nakon docjepljivanja. Dio od preostalih lokalnih reakcija su manje od 5 centimetara u promjeru, a za dio nisam uspio dobiti podatke o veličini. Međutim, čak i da su sve prijavljene lokalne reakcije bile opsežne, obuhvat prijavljivanja bi bio procijenjen na 11% za reakcije u primarnom cijepjenju i 16% za reakcije u docjepljivanju. Ovo je vrlo nizak obuhvat prijavljivanja, te je potrebno uložiti dodatne napore da se cjepiteljima ukaže na važnost prijavljivanja nuspojava koje uoče.

U prilog činjenici da cjepitelji nedovoljno prijavljuju nuspojave cijepjenja koje uoče govori i podatak da niti jedna od 14 opsežnih lokalnih reakcija zabilježenih pregledom zdravstvenih kartona u ambulantama nije prijavljena Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo putem propisanog obrasca niti Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode.

Ovim je istraživanjem potvrđeno zapažanje iz ranijih istraživanja da se opsežne lokalne reakcije javljaju češće nakon docjepljivanja kombiniranim cjepivima koja sadrže aP komponentu nego u primarnom slijedu cijepjenja. Pregledom zdravstvenih kartona našao sam da je 0,2% cijepjenja u primovakcinaciji i 0,8% cijepjenja u docjepljivanju rezultiralo opsežnom lokalnom reakcijom koju je cjepitelj vidio i dokumentirao. Također, u registar nuspojava cijepjenja pristiglo je trostruko više prijave opsežnih lokalnih reakcija nastalih nakon docjepljivanja nego u primovakcinaciji, a broj primijenjenih doza u docjepljivanju je prema Programu obveznih cijepjenja dvije trećine broja doza koje se primjenjuju u primovakcinaciji.

Zapažanje iz ranije provedenih studija, da učestalost opsežnih lokalnih reakcija u docjepljivanju raste s brojem ranije primljenih doza acelularnog pertusis cjepiva, ovim istraživanjem nije potvrđeno. Naprotiv, broj ranije primljenih doza acelularnog pertusis cjepiva je bio statistički značajno niži kod djece koja su imala opsežnu lokalnu reakciju nakon prvog docjepljivanja (2,8) nego u djece koja nisu razvila opsežnu lokalnu reakciju (2,9). Kod djece koja su razvila nuspojavu nakon drugog docjepljivanja prosječni broj ranije primljenih doza acelularnog pertusis cjepiva je 3,7, a kod djece koja nisu razvila opsežnu reakciju 3,6 i ova razlika nije statistički značajna. Statistički značajno niži broj ranije primljenih doza acelularnog pertusis cjepiva kod djece koja su razvila opsežnu reakciju u odnosu na djecu koja nisu, bi se mogao eventualno pripisati činjenici da roditelji djece koja su u primarnom cijepljenju češće primila acelularno cjepivo protiv hripavca imaju više iskustva s tim cjepivom, pa je manja vjerojatnost da dovedu dijete pedijatru zbog razvoja opsežne lokalne reakcije nego roditelji djece koja su u primarnom slijedu cijepljenja primila manje doza aP cjepiva.

Nedostatak potvrde da učestalost opsežnih lokalnih reakcija u docjepljivanju raste s brojem ranije primljenih doza acelularnog cjepiva u drugom docjepljivanju se može tumačiti malim brojem nuspojava u drugom docjepljivanju i malim brojem djece koja nisu razvila nuspojavu za koju su prikupljeni podaci o primjeni druge doze docjepljivanja. Također, moguće je da pedijatrijske ambulante u kojima sam pregledavao kartone nisu reprezentativne u pogledu odabira cjepiva.

Naime, ako su liječnici u ambulantama u kojima su zdravstveni kartoni pregledavani, bili skloniji primjenjivati acelularna pertusis cjepiva u primarnom slijedu cijepljenja od drugih liječnika u vrijeme kada je cjelostanično cjepivo još bilo u Programu obveznih cijepljenja (do ožujka 2008. godine), eventualni utjecaj broja ranije primljenih doza aP cjepiva na incidenciju opsežnih lokalnih reakcija bi bio poništen ovakvom analizom. Ovo je objašnjenje vrlo vjerojatno, jer u jednoj od ordinacija u kojoj su prikupljeni podaci, djeca docijepljena tijekom 2008. godine su za sva ranija cijepljenja primila aP cjepivo, a prema Programu su samo prvo cijepljenje u slijedu primovakcinacije trebali primiti acelularno, a sva daljnja cijepljenja su trebala biti sa cjelostaničnim cjepivom protiv hripavca.

Dob primjene cjepiva u prvom i drugom docjepljivanju je u skladu sa Programom obveznih cijepljenja, uz manja prekoračenja dobi prve revakcinacije. Program obveznog cijepljenja

predviđa primjenu druge doze do drugog rođendana. Do drugog rođendana, cijepljeno je 79% djece, a polovica od preostalih 21% je cijepljena prva dva mjeseca nakon drugog rođendana. Program Obveznog cijepljenja predviđa primjenu druge doze revakcinacije do četvrtog rođendana. Od 88 cijepljenja u drugoj revakcinaciji, 77 (89%) je primijenjeno prije četvrtog rođendana, a od preostalih deset, devet je primijenjeno u prvom mjesecu nakon četvrtog rođendana.

U prvoj revakcinaciji, dob u vrijeme cijepljenja je kod djece koja su razvila opsežnu lokalnu reakciju statistički značajno viša nego kod djece koja nisu razvila nuspojavu, a razmak od prethodne doze (treće doze u primarnom slijedu cijepljenja) je kod djece koja su razvila opsežnu reakciju statistički značajno niži nego kod djece koja nisu razvila reakciju. Ovo je zapažanje u skladu sa pretpostavkom da na nastanak opsežne lokalne reakcije utječe razina cirkulirajućih protutijela na antigene sadržane u cjepivu, u vrijeme docjepljivanja. Činjenica da su djeca s nuspojavama u vrijeme cijepljenja starija od djece bez nuspojava, ali imaju kraći razmak od prethodne doze ukazuje na to da su ta djeca dovršila primovakcinaciju u kasnijoj dobi nego djeca koja nisu razvila nuspojave.

Primovakcinacija u kasnijoj dobi je povezana s boljim imunološkim odgovorom, koji se očituje višim razinama protutijela na primijenjene antigene, što znači da su djeca koja su razvila nuspojave najvjerojatnije nakon završetka primovakcinacije imala više razine protutijela nego djeca koja nisu razvila nuspojave. Uz to, zbog kraćeg razmaka između treće doze primovakcinacije i prvog docjepljivanja, razina protutijela stečena primovakcinacijom se u manjoj mjeri stigla sniziti nego kod djece koja nisu razvila nuspojave.

U drugom docjepljivanju je dob u vrijeme cijepljenja kod djece koja su razvila opsežnu lokalnu reakciju statistički značajno niža nego kod djece koja nisu razvila nuspojavu, a razlika u razmaku od prethodne doze (prvog docjepljivanja) nije statistički značajna. Ovo je zapažanje u suprotnosti sa zapažanjem o dobi i razmaku od prethodne doze cijepljenja u prvom docjepljivanju.

S obzirom da su sva djeca koja su u promatranom razdoblju primila drugu revakcinaciju rođena prije travnja 2008. godine (kada je uvedena velika promjena u Program obveznog cijepljenja), a većina djece koja su u promatranom razdoblju primila prvu revakcinaciju rođena su nakon siječnja 2008. godine, ovako bitna razlika u zapažanju u drugoj revakcinaciji u odnosu na prvu najvjerojatnije se temelji na tome što su djeca primala različita cjepiva u primovakcinaciji.

Naime, iako je kod djece koja su u promatranom razdoblju prvi put docijepljena kao i kod djece koja su drugi put docijepljena, većina djece u ranijim cijepljenjima primala aP cjeviva (i oni koji su razvili nuspojave i oni koji nisu), postoji razlika u vrsti kombiniranog cjeviva koje sadrži acelularnu pertusis komponentu. Djeca koja su u promatranom razdoblju primila drugu revakcinaciju su prema važećim godišnjim Programima cijepjenja, primila u prvoj dozi primovakcinacije aP cjeviva koje sadrži tri pertusis antigena, a slijedeće dvije doze primovakcinacije i prvo docjepljivanje su trebali biti cjelostaničnim cjevivom. Kao što je vidljivo iz prikazanih podataka, većina njih ipak nije nastavila cijepljenje cjelostaničnim cjevivom protiv hripavca, već acelularnim. U to vrijeme, jedino acelularno cjeviva protiv hripavca, koje je bilo dostupno na tržištu je ono s tri pertusis antigena, kao i cjevivo koje je korišteno u prvoj dozi primovakcinacije.

Za razliku od njih, većina djece koja su u promatranom razdoblju primila prvu revakcinaciju (oni rođeni nakon siječnja 2008. godine), u primovakcinaciji su primili kombinirano aP cjevivo drugog proizvođača, koje sadrži pet pertusis komponenti.

Osim što je potvrđena veća učestalost opsežnih lokalnih reakcija nakon primjene kombiniranih aP cjeviva u docjepljivanju, ovim je istraživanjem također potvrđeno da je veličina reakcija veća u docjepljivanju u odnosu na primarno cijepljenje.

Analizom utjecaja terapije na trajanje nuspojava nije nađena statistički značajna razlika u trajanju opsežnih lokalnih reakcija s obzirom na primijenjenu terapiju.

Ponovljenim analiziranjem trajanja reakcija sa terapijom grupiranom na način da se antihistaminici i glukokortikoidi svrstaju u jednu kategoriju neovisno jesu li primijenjeni zajedno ili samo jedno od njih, također nije dobivena statistički značajna razlika u trajanju nuspojava s obzirom na terapiju.

Uočio sam da reakcije koje su većeg promjera, u prosjeku imaju dulje trajanje u danima od manjih reakcija i da su kod reakcija većeg promjera češće ordinirani glukokortikoidi i/ili antihistaminici.

Radi isključenja interferirajućeg utjecaja veličine opsežne lokalne reakcije na trajanje, proveo sam stratificiranu analizu utjecaja terapije na trajanje reakcije, prema kategorijama veličine reakcije.

Reakcije sam podijelio u tri kategorije prema veličini: do 10 cm, od 10,1 do 15 cm i preko 15 cm promjera, a četvrta kategorija su reakcije kod kojih je oteklina zahvatila ekstremitet cijelim opsegom (neovisno o veličini u centimetrima). Niti u jednoj od ove četiri kategorije

nisam našao povezanost terapije sa trajanjem reakcije, na temelju čega mogu zaključiti da na ispitivanom uzorku terapija nema utjecaja na trajanje opsežne lokane reakcije.

Ograničenje ovog istraživanja temelji se prvenstveno na nepreciznosti određivanja veličine lokalne reakciju u onim slučajevima kad veličina nije zabilježena u vrijeme nastanka, već se temelji na sjećanju liječnika. Međutim, pri zaokruživanju veličine reakcije, jednako je vjerojatno zaokruživanje prema većem okruglom broju, kao prema manjem, te ovo ograničenje nema većeg utjecaja na kvalitetu rezultata. Također, postoji određena nepreciznost u određivanju trajanja lokalne reakcije, koje također ima jednaku vjerojatnosti biti precijenjeno kao i podcijenjeno, te nije vjerojatno da ova nepreciznost značajno utječe na rezultate.

7. Zaključci

- Kod ispitanika obrađenih ovim istraživanjem nisam uočio da terapija opsežne lokalne reakcije nastale nakon primjene kombiniranog cjepiva koje sadrži acelularnu pertusis komponentu, utječe na trajanje reakcije. Na temelju rezultata ovog istraživanja prihvaćam hipotezu da primjena kortikosteroida, antihistaminika i/ili analgetika/antipiretika nema utjecaja na trajanje opsežnih lokalnih reakcija nastalih nakon primjene acelularnog cjepiva protiv hripavca, primijenjenog u kombiniranom cjepivu protiv difterije, tetanusa, hripavca (acelularno), H. influenzae tipa B i dječje paralize ili u kombiniranom cjepivu protiv difterije, tetanusa i hripavca (acelularno).
- Na temelju rezultata ovog istraživanja zaključujem da nema opravdanja preporučiti primjenu medikamentozne terapije za liječenje opsežnih lokalnih reakcija nastalih nakon primjene aP cjepiva, jer trajanje reakcije nije bitno kraće nego pri lokalnoj primjeni hladnih obloga.
- Opsežne lokalne reakcije nakon primjene kombiniranih aP cjepiva se javljaju češće i opsegom su veće nakon docjepljivanja nego nakon primovakcinacije.
- Ovim istraživanjem nije potvrđeno zapažanje iz ranijih studija da učestalost opsežnih lokalnih reakcija raste s brojem ranije primljenih doza acelularnog cjepiva.
- Utjecaj vremenskog razmaka od prethodne doze na javljanje opsežnih lokalnih reakcija u docjepljivanju je potvrđen ovim istraživanjem u slučaju prvog docjepljivanja. Djeca koja su razvila opsežnu lokalnu reakciju nakon prvog docjepljivanja imaju kraći razmak od treće doze primovakcinacije od djece koja nisu razvila reakciju. Iako bi ovo zapažanje navodilo na zaključak da treba preporučiti da razmak između treće doze primarnog cijepljenja i prvog docjepljivanja treba biti minimalno 12 mjeseci, ovakva se preporuka ne može dati, jer nakon tri doze primarnog cijepljenja dio djece koja su razvila zaštitu može nakon 12 mjeseci izgubiti stečenu zaštitu, te je sa strane djelotvornosti cjepiva sigurnije zadržati preporuku da se prvo docjepljivanje primijeni 9-12 mjeseci nakon treće doze primovakcinacije.

- U drugom docjepljivanju nije uočena povezanost razmaka od prethodne doze s javljanjem opsežnih lokalnih reakcija.
- Roditelji se javljaju cjepiteljima zbog opsežnih lokalnih reakcija rjeđe nego što bismo očekivali na temelju kliničkih studija reaktogenosti cjepiva, međutim ovo je razumljivo, s obzirom da dio roditelja dobije kvalitetne informacije od cjepitelja i znaju kakve reakcije mogu očekivati i na koji ih način tretirati.
- Na žalost, cjepitelji prijave tek manji dio opsežnih lokalnih reakcija koje vide u ambulanti i potrebno je poboljšati komunikaciju s cjepiteljima radi postizanja boljih obuhvata prijavljivanja nuspojava.

8. Sažetak

Kombinirana cjepiva koja sadrže acelularnu pertusis komponentu u manjeg broja cijepljenih osoba mogu izazvati opsežne lokalne reakcije. Za razliku od cjelostaničnih cjepiva protiv hripavca, kod acelularnih se cjepiva lokalne reakcije češće javljaju nakon docjepljivanja nego u slijedu primarnog cijeljenja, a ponekad mogu biti toliko opsežne da zahvaćaju cijeli ekstremitet. Smatra se da se učestalost kao i težina lokalnih reakcija proporcionalno povećavaju s povećanjem broja ranije primljenih doza acelularnog cjepiva protiv hripavca. Utjecaj sistemne primjene analgetika, antihistaminika i kortikosteroida na trajanje opsežnih lokalnih reakcija nakon cijeljenja ovim cjepivima nije poznat. Ovim istraživanje procijenio sam utjecaja medikamentozne terapije na trajanje opsežnih lokalnih nuspojava nakon primjene kombiniranih cjepiva koja sadrže acelularnu pertusis komponentu. Prema rezultatima ovog istraživanja, primjena medikamentozne terapije (analgetika/antipiretika, sistemnih glukokortikoida ili antihistaminika), ne skraćuje značajno trajanje opsežnih lokalnih reakcija nakon primjene acelularnih cjepiva protiv hripavca, u odnosu na lokalnu primjenu obloga bez medikamentozne terapije.

9. Summary

Title: Effect of medication on the duration of large local reactions following administration of combination acellular pertussis vaccines

Author: Bernard Kaić

Year: 2012

Combined acellular pertussis vaccines can cause large local reactions at injection site. In contrast to whole cell pertussis vaccines, the frequency of large local reactions increases with the number of administered doses of acellular pertussis vaccines. These reactions which occur more often following booster doses, can involve swelling of the entire limb. The effect of analgesics/antipyretics, antihistamines and corticosteroids on the duration of large local reactions at injection site following administration of vaccines has not been systematically studied. The aim of this study was to evaluate the effect of medication on the duration of large local reactions at injection site following administration of combination vaccines containing the acellular pertussis component.

In order to evaluate the effect of medical treatment on duration of large local reactions, I performed a retrospective analysis of reported adverse events, using reported data and additional information collected from vaccination providers.

According to the results of this study, administration of analgesic/antipyretic drugs, corticosteroids and/or antihistamines does not influence the duration of extensive local reactions following administration of acellular pertussis containing vaccines.

11. Literatura

1. Plotin SA, Lijese J, Madhi SA, Ortiz E. A DTPa-IPV//PRP~T vaccine (Pentaxim): a review of 16 years' clinical experience. *Expert Rev Vaccines*. 2011 Jul;10(7):981-1005.
2. Marzouqi I, Richmond P, Fry S, Wetherall J, Mukkur T. Development of improved vaccines against whooping cough: current status. *Hum Vaccin*. 2010 Jul;6(7):543-53.
3. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD001478.
4. Kaić B, Gjenero-Margan I, Aleraj B, Ljubicic M, et al. Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2007. i 2008. godini. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2009. URL: <http://www.hzjz.hr/epidemiologija/nuspojave2008.pdf>
5. Kaić B, Macolić-Šarinić V urednici.. Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2006. godini. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2007. URL: <http://www.hzjz.hr/epidemiologija/nuspojave2006.pdf>
6. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Sažetak opisa svojstava lijeka za cjepivo Pediacel. Odobreno 26. 5. 2011. URL: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-07-01-203.pdf>
7. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Sažetak opisa svojstava lijeka za cjepiva Infanrix. Odobreno 22. 2. 2011. URL: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-07-02-86.pdf>
8. Blumberg DA, Mink CM, Cherry JD, et al: Comparison of acellular and whole-cell pertussis-component diphtheria-tetanus-pertussis vaccines in infants. The APDT Vaccine Study Group. *J Pediatr* 1991; 119(2):194-204.
9. Lewis K, Cherry JD, Holroyd HJ, et al: A double-blind study comparing an acellular pertussis-component DTP vaccine with a whole-cell pertussis-component DTP vaccine in 18-month-old children. *Am J Dis Child* 1986; 140(9):872-876.
10. Edwards KM, Lawrence E, Wright PF: Diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine. A comparison of the immune response and adverse reactions to conventional and acellular pertussis components. *Am J Dis Child* 1986; 140(9):867-871.

11. Edwards KM, Bradley RB, Decker MD, et al: Evaluation of a new highly purified pertussis vaccine in infants and children. *J Infect Dis* 1989; 160(5):832-837.
12. Pichichero ME, Badgett JT, Rodgers Jr GC, et al: Acellular pertussis vaccine: immunogenicity and safety of an acellular pertussis vs. a whole cell pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids as a booster in 18- to 24-month old children. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6(4):352-363.
13. Anderson EL, Belshe RB, Bartram J: Differences in reactogenicity and antigenicity of acellular and standard pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus in infants. *J Infect Dis* 1988; 157(4):731-737.
14. Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, et al: Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics* 1995; 96(3 Pt 2):557-566.
15. Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. U: Plotkin S, Orenstein W, Offit P eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2009:805-839.
16. Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, et al: Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. *Pediatrics* 2000; 105(1):e12.
17. Gold MS, Noonan S, Osbourn M, Precepa S, Kempe AE. Local reactions after the fourth dose of acellular pertussis vaccine in South Australia. *Med J Aust*. 2003 Aug 18;179(4):191-4.
18. Comparison of the tolerability of an acellular pertussis-containing vaccine given as the fifth booster dose in differently primed children. *Vaccine*. 2011 Jun 10;29(26):4373-7.
19. Pichichero ME, Edwards KM, Anderson EL, et al: Safety and immunogenicity of six acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four- to six-year-old children. *Pediatrics* 2000; 105(1):e11.
20. Jackson LA, Starkovich P, Froeschle J, et al. Prospective assessment of the safety of the fifth consecutive dose of Tripedia DTPa vaccine. *Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Sep 27-30; 42: abstract no. G-1215.
21. Jackson LA, Dunstan M, Starkovich P, et al. Prophylaxis with acetaminophen or ibuprofen for prevention of local reactions to the fifth diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis vaccination: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117:620-625.
22. Relihan M: Reactions to tetanus toxoid. *J Irish Med Assoc* 1969; 62:430-434.

23. White WG, Barnes GM, Barker E, et al: Reactions to tetanus toxoid. *J Hyg (Camb)* 1973; 71:283-297.
24. McComb JA, Levine L: Adult immunization II. Dosage reduction as a solution to increasing reactions to tetanus toxoid. *N Engl J Med* 1961; 265:1152-1153.
25. White WG, Gall D, Barnes GM, et al: Duration of immunity after active immunisation against tetanus. *Lancet* 1969; 2:95-96.
26. Collier LH, Polakoff S, Mortimer J: Reactions and antibody responses to reinforcing doses of adsorbed and plain tetanus vaccines. *Lancet* 1979; 1:1364-1368.
27. Jones AE, Melville-Smith M, Watkins J, et al: Adverse reactions in adolescents to reinforcing doses of plain and adsorbed tetanus vaccines. *Community Med* 1985; 7:99-106.
28. Levine L, Ipsen J, McComb JA: Adult immunization: preparation and evaluation of combined fluid tetanus and diphtheria toxoids for adult use. *Am J Hyg* 1961; 73:20-35.
29. Ipsen J: Immunization of adults against diphtheria and tetanus. *N Engl J Med* 1954; 251:459-466.
30. Holden JM, Strang DU: Reactions to tetanus toxoid: comparison of fluid and adsorbed toxoids. *N Z Med J* 1965; 64:574-577.
31. Eisen AH, Cohen JJ, Rose B: Reaction to tetanus toxoid: report of a case with immunologic studies. *N Engl J Med* 1963; 269:1408-1411.
32. Schneider CH: Reactions to tetanus toxoid: a report of five cases. *Med J Aust* 1964; 1:303-305.
33. Edsall G, Elliot MW, Peebles TC, et al: Excessive use of tetanus toxoid boosters. *JAMA* 1967; 202:17-19.
34. Levine L, Edsall G: Tetanus toxoid: what determines reaction proneness?. *J Infect Dis* 1981; 144:376.
35. Griffith AH: Clinical reactions to tetanus toxoid. In: Eckmann L, ed. *Principles of Tetanus*, Bern: Hans Huber; 1967:299.
36. Jones FG, Moss JM: Studies on tetanus toxoid. I: The antitoxic titer of human subjects following immunization with tetanus toxoid and tetanus alum precipitated toxoid. *J Immunol* 1936; 30:115-125.
37. Edelman R: Vaccine adjuvants. *Rev Infect Dis* 1980; 2:370-383.
38. Simonsen O, Klærke M, Jensen JEB, et al: Revaccination against tetanus 17 to 20 years after primary vaccination: kinetics of antibody response. *J Trauma* 1987; 27:1358-1361.

39. Jacobs RL, Lowe RS, Lanier BQ: Adverse reactions to tetanus toxoid. *JAMA* 1982; 247:40-42.
40. Reisman RE: Delayed hypersensitivity to merthiolate preservative. *J Allergy* 1969; 43:245-248.
41. Jackson LA, Benson P, Sneller VP, et al: Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281:243-248.
42. Update pneumococcal polysaccharide vaccine usage—United States : Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. *Ann Intern Med* 1984; 101:348-350.
43. Borgono JM, McLean AA, Vella PP, et al: Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978; 157:148-154.
44. Carlson AJ, Davidson WL, McLean AA, et al: Pneumococcal vaccine: dose, revaccination and coadministration with influenza vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979; 161:558-563.
45. Nelson K, Goldman JA, Perlino CA: Severe local reactions to pneumococcal vaccine. *South Med J* 1980; 73:264-265.
46. Kaplan J, Sarnaik S, Schiffman G: Revaccination with polyvalent pneumococcal vaccine in children with sickle cell anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986; 8:80-82.
47. Schmitt HJ, Beutel K, Schuind A, et al: Reactogenicity and immunogenicity of a booster dose of a combined diphtheria, tetanus, and tricomponent acellular pertussis vaccine at fourteen to twenty-eight months of age. *J Pediatr* 1997; 130(4):616-623.
48. Liese JG, Stojanov S, Zink TH, et al: Safety and immunogenicity of Biken acellular pertussis vaccine in combination with diphtheria and tetanus toxoid as a fifth dose at four to six years of age. Munich Vaccine Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(10):981-988.
49. Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, et al: Lack of consistent relationship between quantity of aluminum in diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines and rates of extensive swelling reactions. *Vaccine* 2002; 20(Suppl 20):S44-S47.
50. Isomura S: Efficacy and safety of acellular pertussis vaccine in Aichi Prefecture, Japan. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7(4):258-262.
51. Scheifele DW, Halperin SA, Ochnio JJ, et al: A modified vaccine reduces the rate of large injection site reactions to the preschool booster dose of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine: results of a randomized, controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(12):1059-1066.

52. Knuf M, Habermehl P, Faber J, et al: Assessment of nine candidate DTP-vaccines with reduced amount of antigen and/or without adjuvant as a fourth (booster-) dose in the second year of life. *Vaccine* 2006; 24(27–28):5627-5636.
53. Diggle L, Deeks J: Effect of needle length on incidence of local reactions to routine immunisation in infants aged 4 months: randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321(7266):931-933.
54. Mark A, Bjorksten B, Granstrom M: Immunoglobulin E responses to diphtheria and tetanus toxoids after booster with aluminium-adsorbed and fluid DT-vaccines. *Vaccine* 1995; 13(7):669-673.
55. Hedenskog S, Bjorksten B, Blennow M, et al: Immunoglobulin E response to pertussis toxin in whooping cough and after immunization with a whole-cell and an acellular pertussis vaccine. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989; 89(2–3):156-161.
56. Ausiello CM, Lande R, Urbani F, et al: Cell-mediated immunity and antibody responses to *Bordetella pertussis* antigens in children with a history of pertussis infection and in recipients of an acellular pertussis vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181(6):1989-1995.
57. Ausiello CM, Urbani F, la Sala A, et al: Vaccine- and antigen-dependent type 1 and type 2 cytokine induction after primary vaccination of infants with whole-cell or acellular pertussis vaccines. *Infect Immun* 1997; 65(6):2168-2174.
58. Scheifele DW, Halperin SA, Ferguson AC: Assessment of injection site reactions to an acellular pertussis-based combination vaccine, including novel use of skin tests with vaccine antigens. *Vaccine* 2001; 19(32):4720-4726.
59. Gidudu J, Kohl KS, Halperin S et al. A local reaction at or near injection site: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2008 Dec 9;26(52):6800-13.
60. Poethko-Müller C, Atzpodien K, Schmitz R, Schlaud M. Impfnebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys Teil 2: Einflussfaktoren auf elterliche Berichte über Impfnebenwirkungen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2011 Mar;54(3):365-71.

11. Životopis

Rođen sam 21. 9. 1965. u Bjelovaru

Osnovnu, srednju školu i medicinski fakultet završio sam u Zagrebu.

Specijalizaciju iz epidemiologije završio sam 1998. godine.

Magistrirao sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1998. godine s temom „Praćenje enterovirusa u okolišu kao mjerilo uspješnosti eradikacije poliomijelitisa u Hrvatskoj“.

Objavio sam kao prvi autor ili koautor preko dvadeset stručnih i znanstvenih radova u recenziranim časopisima, od kojih je većina vezana uz cijepljenje.

Član sam Hrvatskog liječničkog zbora i potpredsjednik Hrvatskog epidemiološkog društva HLZ-a.

Član sam savjetodavnog tijela za cijepljenje Europskog centra za sprečavanje i suzbijanje bolesti (ECDC Vaccine Advisory Group - EVAG).

Živim sa suprugom i dvoje djece u Zagrebu.

Zaposlen sam u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, u Službi za epidemiologiju zaraznih bolesti.

Najznačajnije publikacije:

Kaić B, Borčić B, Ljubičić M, Brkić I, Mihaljević I. Hepatitis A control in a refugee camp by active immunization. *Vaccine* 2001;19:3615-9.

Borčić B, Kaić B, Mažuran R. Immunity to measles of the Croatian population. *European Journal of Epidemiology* 2003;18(11):1079-83.

Gjenero-Margan I, Hrabak-Zerjavic V, Aleraj B, Kralj V, Kaic B, Gasparovic V. Role of epidemiological information system in sudden death prevention among Croatia's haemodialysis patients. *European Journal of Epidemiology* 2003;18:299-303.